

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
30 November 2000 (30.11.2000)

PCT

(10) International Publication Number
WO 00/71508 A2

- (51) International Patent Classification⁷: C07C 311/16, C07D 213/40, 333/20, 217/22, 401/12, A61K 31/18, 31/33, A61P 7/02
- (74) Agent: LEE, Christine, S.; Morgan, Lewis & Bockius LLP, 1800 M. Street, N.W., Washington, DC 20036-5869 (US).
- (21) International Application Number: PCT/US00/14208
- (22) International Filing Date: 24 May 2000 (24.05.2000)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
60/135,849 24 May 1999 (24.05.1999) US
- (81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (71) Applicant: COR THERAPEUTICS, INC. [US/US]; 256 E. Grand Avenue, South San Francisco, CA 94080 (US).
- (72) Inventors: ZHU, Bing-Yan; 3325 Adelaide Way, Belmont, CA 94002 (US). ZHANG, Penglie; 224 Serrano Drive, South San Francisco, CA 94132 (US). SCARBOROUGH, Robert, M.; 22 Greenbrier Court, Half Moon Bay, CA 94019 (US).

Published:

— Without international search report and to be republished upon receipt of that report.

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 00/71508 A2

(54) Title: INHIBITORS OF FACTOR Xa

(57) Abstract: Novel compounds, their salts and compositions related thereto having activity against mammalian factor Xa are disclosed. The compounds are useful *in vitro* or *in vivo* for preventing or treating coagulation disorders.

INHIBITORS OF FACTOR Xa

Related Applications

This application claims benefit of priority under 35 USC § 119(e) to U.S.
5 Provisional Application No. 60/135,849 filed on May 24, 1999, which is herein
incorporated in its entirety by reference.

Field of the Invention

This invention relates to novel compounds which are potent and highly
selective inhibitors of isolated factor Xa or when assembled in the prothrombinase
10 complex. These compounds show selectivity for factor Xa versus other proteases of
the coagulation (e.g. thrombin, fVIIa, fIXa) or the fibrinolytic cascades (e.g.
plasminogen activators, plasmin). In another aspect, the present invention relates to
novel monoamidino-containing compounds, their pharmaceutically acceptable salts,
and pharmaceutically acceptable compositions thereof which are useful as potent
15 and specific inhibitors of blood coagulation in mammals. In yet another aspect, the
invention relates to methods for using these inhibitors as therapeutic agents for
disease states in mammals characterized by coagulation disorders.

Background of the Invention

20 Hemostasis, the control of bleeding, occurs by surgical means, or by the
physiological properties of vasoconstriction and coagulation. This invention is
particularly concerned with blood coagulation and ways in which it assists in
maintaining the integrity of mammalian circulation after injury, inflammation,
disease, congenital defect, dysfunction or other disruption. Although platelets and
25 blood coagulation are both involved in thrombus formation, certain components of
the coagulation cascade are primarily responsible for the amplification or
acceleration of the processes involved in platelet aggregation and fibrin deposition.

Thrombin is a key enzyme in the coagulation cascade as well as in
hemostasis. Thrombin plays a central role in thrombosis through its ability to
30 catalyze the conversion of fibrinogen into fibrin and through its potent platelet
activation activity. Direct or indirect inhibition of thrombin activity has been the
focus of a variety of recent anticoagulant strategies as reviewed by Claeson, G.,
"Synthetic Peptides and Peptidomimetics as Substrates and Inhibitors of Thrombin

and Other Proteases in the Blood Coagulation System", Blood Coag. Fibrinol. 5, 411-436 (1994). Several classes of anticoagulants currently used in the clinic directly or indirectly affect thrombin (i.e. heparins, low-molecular weight heparins, heparin-like compounds and coumarins).

5 A prothrombinase complex, including Factor Xa (a serine protease, the activated form of its Factor X precursor and a member of the calcium ion binding, gamma carboxyglutamyl (Gla)-containing, vitamin K dependent, blood coagulation glycoprotein family), converts the zymogen prothrombin into the active
10 procoagulant thrombin. Unlike thrombin, which acts on a variety of protein substrates as well as at a specific receptor, factor Xa appears to have a single physiologic substrate, namely prothrombin. Since one molecule of factor Xa may be able to generate up to 138 molecules of thrombin (Elodi et al., *Thromb. Res.* 15, 617-619 (1979)), direct inhibition of factor Xa as a way of indirectly inhibiting the formation of thrombin may be an efficient anticoagulant strategy. Therefore, it has
15 been suggested that compounds which selectively inhibit factor Xa may be useful as *in vitro* diagnostic agents, or for therapeutic administration in certain thrombotic disorders, see e.g., WO 94/13693.

 Polypeptides derived from hematophagous organisms have been reported which are highly potent and specific inhibitors of factor Xa. United States Patent
20 4,588,587 describes anticoagulant activity in the saliva of the Mexican leech, *Haementeria officinalis*. A principal component of this saliva was shown to be the polypeptide factor Xa inhibitor, antistasin (ATS), by Nutt, E. *et al.*, "The Amino Acid Sequence of Antistasin, a Potent Inhibitor of Factor Xa Reveals a Repeated Internal Structure", J. Biol. Chem., 263, 10162-10167 (1988). Another potent and
25 highly specific inhibitor of Factor Xa, called tick anticoagulant peptide (TAP), has been isolated from the whole body extract of the soft tick *Ornithodoros moubata*, as reported by Waxman, L., *et al.*, "Tick Anticoagulant Peptide (TAP) is a Novel Inhibitor of Blood Coagulation Factor Xa" Science, 248, 593-596 (1990).

 Factor Xa inhibitory compounds which are not large polypeptide-type
30 inhibitors have also been reported including: Tidwell, R.R. *et al.*, "Strategies for Anticoagulation With Synthetic Protease Inhibitors. Xa Inhibitors Versus Thrombin Inhibitors", *Thromb. Res.*, 19, 339-349 (1980); Turner, A.D. *et al.*, "p-Amidino Esters as Irreversible Inhibitors of Factor IXa and Xa and Thrombin", *Biochemistry*, 25, 4929-4935 (1986); Hitomi, Y. *et al.*, "Inhibitory Effect of New Synthetic

- Protease Inhibitor (FUT-175) on the Coagulation System", *Haemostasis*, 15, 164-168 (1985); Sturzebecher, J. *et al.*, "Synthetic Inhibitors of Bovine Factor Xa and Thrombin. Comparison of Their Anticoagulant Efficiency", *Thromb. Res.*, 54, 245-252 (1989); Kam, C.M. *et al.*, "Mechanism Based Isocoumarin Inhibitors for
- 5 Trypsin and Blood Coagulation Serine Proteases: New Anticoagulants", *Biochemistry*, 27, 2547-2557 (1988); Hauptmann, J. *et al.*, "Comparison of the Anticoagulant and Antithrombotic Effects of Synthetic Thrombin and Factor Xa Inhibitors", *Thromb. Haemost.*, 63, 220-223 (1990); and the like.

- Others have reported Factor Xa inhibitors which are small molecule organic
- 10 compounds, such as nitrogen containing heterocyclic compounds which have amidino substituent groups, wherein two functional groups of the compounds can bind to Factor Xa at two of its active sites. For example, WO 98/28269 describes pyrazole compounds having a terminal C(=NH)-NH₂ group; WO 97/21437 describes benzimidazole compounds substituted by a basic radical which are
- 15 connected to a naphthyl group via a straight or branched chain alkylene, -C(=O) or -S(=O)₂ bridging group; WO 99/10316 describes compounds having a 4-phenyl-N-alkylamidino-piperidine and 4-phenoxy-N-alkylamidino-piperidine group connected to a 3-amidinophenyl group via a carboxamidealkyleneamino bridge; and EP 798295 describes compounds having a 4-phenoxy-N-alkylamidino-
- 20 piperidine group connected to an amidinonaphthyl group via a substituted or unsubstituted sulfonamide or carboxamide bridging group.

- There exists a need for effective therapeutic agents for the regulation of hemostasis, and for the prevention and treatment of thrombus formation and other pathological processes in the vasculature induced by thrombin such as restenosis and
- 25 inflammation. In particular, there continues to be a need for compounds which selectively inhibit factor Xa or its precursors. Compounds that have different combinations of bridging groups and functional groups than compounds previously discovered are needed, particularly compounds which selectively or preferentially bind to Factor Xa. Compounds with a higher degree of binding to Factor Xa than to
- 30 thrombin are desired, especially those compounds having good bioavailability and/or solubility.

Summary of the Invention

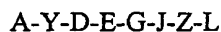
The present invention relates to novel compounds which inhibit factor Xa,

- 4 -

their pharmaceutically acceptable isomers, salts, hydrates, solvates and prodrug derivatives, and pharmaceutically acceptable compositions thereof which have particular biological properties and are useful as potent and specific inhibitors of blood coagulation in mammals. In another aspect, the invention relates to methods of using these inhibitors as diagnostic reagents or as therapeutic agents for disease states in mammals which have coagulation disorders, such as in the treatment or prevention of any thrombotically mediated acute coronary or cerebrovascular syndrome, any thrombotic syndrome occurring in the venous system, any coagulopathy, and any thrombotic complications associated with extracorporeal circulation or instrumentation, and for the inhibition of coagulation in biological samples.

In certain embodiments, this invention relates to novel compounds which are potent and highly selective inhibitors of isolated factor Xa when assembled in the prothrombinase complex. These compounds show selectivity for factor Xa versus other proteases of the coagulation cascade (e.g. thrombin, etc.) or the fibrinolytic cascade, and are useful as diagnostic reagents as well as antithrombotic agents.

In a preferred embodiment, the present invention provides a compound of the formula I:



wherein:

A is selected from:

- (a) C_1-C_6 -alkyl;
- (b) C_3-C_8 -cycloalkyl;
- (c) $-NRR^1$, $(R, R^1)N-C(=NR^2)-$, $R^1-C(=NR^2)-$, $(R, R^1)N-C(=NR^2)-N(R^3)-$, $R-C(=NR^2)-N(R^3)-$;
- (d) phenyl, which is independently substituted with 0-2 R^1 substituents;
- (e) naphthyl, which is independently substituted with 0-2 R^1 substituents; and

- 5 -

- (f) a monocyclic or fused bicyclic heterocyclic ring system having from 5 to 10 ring atoms, wherein 1-4 ring atoms of the ring system are selected from N, O and S, and wherein the ring system may be substituted from 0-2 R^1 substituents;

5 R and R^1 is selected from:

H, Halo, C_{1-4} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-8} cycloalkyl, C_{0-4} alkyl C_{3-8} cycloalkyl, -CN, -NO₂, CONR²R³, (CH₂)_mNR²R³, SO₂NR²R³, SO₂R², CF₃, OR², NR²R³, (R², R³)N-C(=NR⁴)-, R²-C(=NR⁴)-, and a 5-6 membered aromatic heterocyclic system containing from 1-4 heteroatoms selected from N, O and S, wherein from 1-4 hydrogen atoms on the aromatic heterocyclic system may be independently replaced with a member selected from the group consisting of halo, C_1 - C_4 -alkyl, -CN C_{1-4} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-8} cycloalkyl, C_{0-4} alkyl C_{3-8} cycloalkyl and -NO₂; R⁰ and R¹ may form a 5-8 membered ring with 0-4 heteroatoms selected from O, S, N;

15 R² and R³ are independently selected from the group consisting of:

H, C_{1-4} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-8} cycloalkyl, C_{0-4} alkyl C_{3-8} cycloalkyl, OH, NH₂, OC₁₋₄alkyl, N(C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyl), C_{0-4} alkylphenyl and C_{0-4} alkylnaphthyl, wherein from 1-4 hydrogen atoms on the ring atoms of the phenyl and naphthyl moieties may be independently replaced with a member selected from the group consisting of halo, C_{1-4} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-8} cycloalkyl, C_{0-4} alkyl C_{3-8} cycloalkyl, -CN, and -NO₂;

m is an integer of 0-2;

Y is a member selected from the group consisting of:

a direct link, -C(=O)-, -CH₂-, -N(R⁴)-CH₂-, -CH₂N(R⁴)-, -N(R⁴)-, -C(=O)-N(R⁴)-, -N(R⁴)-C(=O)-, -C(=NR⁴)-, -C(=NR⁴)-N(R)-, -C(=NR⁴)-CH₂-, -C(=NR⁴)-N(R)-CH₂-SO₂-, -O-, -SO₂-N(R⁴)- and -N(R⁴)-SO₂-;

R, R⁴ is selected from:

H, C_{1-4} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-8} cycloalkyl, C_{0-4} alkyl C_{3-8} cycloalkyl, C_{0-4} alkylphenyl and C_{0-4} alkylnaphthyl, wherein from 1-4 hydrogen atoms on the ring atoms of the phenyl and naphthyl moieties may

- 6 -

be independently replaced with a member selected from the group consisting of halo, C₁₋₄alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₃₋₈cycloalkyl, C₀₋₄alkylC₃₋₈cycloalkyl, -CN, and -NO₂;

D is a direct link or is a member selected from the group consisting of:

- 5 (a) phenyl, which is independently substituted with 0-2 R^{1a} substituents;
- (b) naphthyl, which is independently substituted with 0-2 R^{1a} substituents; and
- (c) a monocyclic or fused bicyclic heterocyclic ring system having from 5 to 10 ring atoms, wherein 1-4 ring atoms of the ring system are
10 selected from N, O and S, and wherein the ring system may be substituted from 0-2 R^{1a} substituents;

R^{1a} is selected from:

- 15 Halo, C₁₋₄alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₃₋₈cycloalkyl, C₀₋₄alkylC₃₋₈cycloalkyl, -CN, -NO₂, (CH₂)_mNR^{2a}R^{3a}, SO₂NR^{2a}R^{3a}, SO₂R^{2a}, CF₃, OR^{2a}, and a 5-6 membered aromatic heterocyclic system containing from 1-4 heteroatoms selected from N, O and S, wherein from 1-4 hydrogen atoms on the aromatic heterocyclic system may be independently replaced with a member selected from the group consisting of halo, C₁₋₄alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₃₋₈cycloalkyl, C₀₋₄alkylC₃₋₈cycloalkyl, -CN and -NO₂;

- 20 R^{2a} and R^{3a} are independently selected from the group consisting of:

- 25 H, C₁₋₄alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₃₋₈cycloalkyl, C₀₋₄alkylC₃₋₈cycloalkyl, C₀₋₄alkylphenyl and C₀₋₄alkylnaphthyl, wherein from 1-4 hydrogen atoms on the ring atoms of the phenyl and naphthyl moieties may be independently replaced with a member selected from the group consisting of halo, C₁₋₄alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₃₋₈cycloalkyl, C₀₋₄alkylC₃₋₈cycloalkyl, -CN and -NO₂;

E is a member selected from the group consisting of:

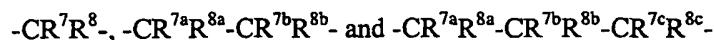
-N(R⁵)-C(=O)-, -C(=O)-N(R⁵)-, -N(R⁵)-C(=O)-N(R⁶)-, -SO₂-N(R⁵)-, -N(R⁵)-SO₂-N(R⁶)- and -N(R⁵)-SO₂-N(R⁶)-C(=O)-;

- 7 -

R⁵ and R⁶ are independently selected from:

H, C₁₋₄alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₃₋₈cycloalkyl, C₀₋₄alkyl-C₃₋₈cycloalkyl, C₀₋₄alkylphenyl, C₀₋₄alkylnaphthyl, C₀₋₄alkylheteroaryl, C₁₋₄alkylCOOH and C₁₋₄alkylCOOC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylCONH₂, C₁₋₄alkylCON(C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkyl), C₂₋₄alkylOH, C₂₋₄alkylNH₂, C₂₋₄alkylOC₁₋₄alkyl, C₂₋₄alkylN(C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkyl), wherein from 1-4 hydrogen atoms on the ring atoms of the phenyl, naphthyl and heteroaryl moieties may be independently replaced with a member selected from the group consisting of halo, C₁₋₄alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₃₋₈cycloalkyl, C₀₋₄alkyl-C₃₋₈cycloalkyl, -CN and -NO₂;

G is selected from:



wherein R⁷, R⁸, R^{7a}, R^{8a}, R^{7b}, R^{8b}, R^{7c} and R^{8c} are independently a member selected from the group consisting of:

hydrogen, C₁₋₄alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₃₋₈cycloalkyl, C₀₋₄alkyl-C₃₋₈cycloalkyl, C₀₋₄alkylphenyl, C₀₋₄alkylnaphthyl, -C₀₋₄alkylCOOR⁹, -C₀₋₄alkylC(=O)NR⁹R¹⁰, -C₀₋₄alkylC(=O)NR⁹-CH₂-CH₂-O-R¹⁰, -C₀₋₄alkylC(=O)NR⁹(-CH₂-CH₂-O-R¹⁰)₂, -N(R⁹)COR¹⁰, -C₀₋₄alkylN(R⁹)C(=O)R¹⁰, -C₀₋₄alkylN(R⁹)SO₂R¹⁰, C₀₋₄alkylOH, C₀₋₄alkylNH₂, C₀₋₄alkylOC₁₋₄alkyl, C₀₋₄alkylN(C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkyl), and a naturally occurring or synthetic amino acid side chain, wherein from 1-4 hydrogen atoms on the ring atoms of the phenyl and naphthyl moieties may be independently replaced with a member selected from the group consisting of halo, C₁₋₄alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₃₋₈cycloalkyl, C₀₋₄alkyl-C₃₋₈cycloalkyl, -CN and -NO₂;

R⁵ and R⁷, or R⁵ and R^{7a} taken together may form a ring.

R⁹ and R¹⁰ are independently selected from:

H, C₁₋₄alkyl, C₀₋₄alkylphenyl and C₀₋₄alkylnaphthyl, wherein from 1-4 hydrogen atoms on the ring atoms of the phenyl and naphthyl moieties may be independently replaced with a member selected from the group consisting of halo, C₁₋₄alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₃₋₈cycloalkyl, C₀₋₄alkyl-C₃₋₈cycloalkyl, -CN and -NO₂;

- 8 -

cycloalkyl, -CN and -NO₂, and wherein R⁹ and R¹⁰ taken together can form a 5-8 membered heterocyclic ring;

J is a member selected from the group consisting of:

a direct link, -C(=O)-N(R¹¹)-, -N(R¹¹)-C(=O)-, -N(R¹¹)-, -N(R¹¹)-CH₂-, -O-, -S-, -S(=O)₂-, -S(=O)-, -OCH₂- and -S(=O)₂-CH₂-;

R¹¹ is a member selected from the group consisting of:

hydrogen, C₁₋₄alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₃₋₈cycloalkyl, C₀₋₄alkyl-C₃₋₈cycloalkyl, C₀₋₄alkylphenyl, C₀₋₄alkylnaphthyl, C₀₋₄alkylheterocyclic ring having from 1 to 4 hetero ring atoms selected from the group consisting of N, O and S, CH₂COOC₁₋₄alkyl, CH₂COOH, CH₂CON(C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkyl), CH₂CONH₂, COC₁₋₄alkyl, SO₂C₁₋₄alkyl, CH₂COO-C₁₋₄alkylphenyl and CH₂COOC₁₋₄alkylnaphthyl;

Z is a member selected from the group consisting of:

- (a) phenyl, which is independently substituted with 0-2 R^{1b} substituents;
- (b) naphthyl, which is independently substituted with 0-2 R^{1b} substituents; and
- (c) a monocyclic or fused bicyclic heterocyclic ring system having from 5 to 10 ring atoms, wherein 1-4 ring atoms of the ring system are selected from N, O and S, and wherein the ring system may be substituted from 0-2 R^{1b} substituents;

R^{1b} is selected from:

Halo, C₁₋₄alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₃₋₈cycloalkyl, C₀₋₄alkylC₃₋₈cycloalkyl, -CN, -NO₂, NR^{2b}R^{3b}, SO₂NR^{2b}R^{3b}, SO₂R^{2b}, CF₃, OR^{2b}, O-CH₂-CH₂-OR^{2b}, O-CH₂-CH₂-NH₂, O-CH₂-CH₂-NR^{2b}R^{3b}, O-CH₂CONH₂, O-CH₂-CONR^{2b}R^{3b}, O-CH₂-CH₂-NR^{2b}R^{3b}, O-CH₂-COOR^{2b}, N(R^{2b})-CH₂-CH₂-OR^{2b}, N(-CH₂-CH₂-OR^{2b})₂, N(R^{2b})-C(=O)R^{3b}, N(R^{2b})-SO₂-R^{3b}, and a 5-6 membered aromatic heterocyclic system containing from 1-4 heteroatoms selected from N, O and S, wherein from 1-4 hydrogen atoms on the aromatic heterocyclic system may be independently replaced with a member selected

- 9 -

from the group consisting of halo, C₁₋₄alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₃₋₈cycloalkyl, C₀₋₄alkylC₃₋₈cycloalkyl, -CN and -NO₂;

R^{2b} and R^{3b} are independently selected from the group consisting of:

5 H, C₁₋₄alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₃₋₈cycloalkyl, C₀₋₄alkylC₃₋₈cycloalkyl, C₀₋₄alkylphenyl and C₀₋₄alkylnaphthyl, wherein from 1-4 hydrogen atoms on the ring atoms of the phenyl and naphthyl moieties may be independently replaced with a member selected from the group consisting of halo, C₁₋₄alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₃₋₈cycloalkyl, C₀₋₄alkylC₃₋₈cycloalkyl, -CN and -NO₂;

10 L is selected from:

H, -CN, C(=O)NR¹²R¹³, (CH₂)_nNR¹²R¹³, C(=NR¹²)NR¹²R¹³, OR¹², -NR¹²C(=NR¹²)NR¹²R¹³, and NR¹²C(=NR¹²)-R¹³;

R¹² and R¹³ are independently selected from:

15 hydrogen, -OR¹⁴, -NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₄alkyl, C₀₋₄alkylphenyl, C₀₋₄alkylnaphthyl, COOC₁₋₄alkyl, COO-C₀₋₄alkylphenyl and COO-C₀₋₄alkylnaphthyl, wherein from 1-4 hydrogen atoms on the ring atoms of the phenyl and naphthyl moieties may be independently replaced with a member selected from the group consisting of halo, C₁₋₄alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₃₋₈cycloalkyl, C₀₋₄alkylC₃₋₈cycloalkyl, -CN, and -NO₂;

20 R¹⁴ and R¹⁵ are independently selected from:

25 H, C₁₋₄alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₃₋₈cycloalkyl, C₀₋₄alkylC₃₋₈cycloalkyl, C₀₋₄alkylphenyl and C₀₋₄alkylnaphthyl, wherein from 1-4 hydrogen atoms on the ring atoms of the phenyl and naphthyl moieties may be independently replaced with a member selected from the group consisting of halo, C₁₋₄alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₃₋₈cycloalkyl, C₀₋₄alkylC₃₋₈cycloalkyl, -CN, and -NO₂;

and all pharmaceutically acceptable isomers, salts, hydrates, solvates and prodrug derivatives thereof.

In certain aspects of this invention, compounds are provided which are useful

as diagnostic reagents. In another aspect, the present invention includes pharmaceutical compositions comprising a pharmaceutically effective amount of the compounds of this invention and a pharmaceutically acceptable carrier. In yet another aspect, the present invention includes methods comprising using the above
5 compounds and pharmaceutical compositions for preventing or treating disease states characterized by disorders of the blood coagulation process in mammals, or for preventing coagulation in stored blood products and samples. Optionally, the methods of this invention comprise administering the pharmaceutical composition in combination with an additional therapeutic agent such as an antithrombotic and/or a
10 thrombolytic agent and/or an anticoagulant.

The preferred compounds also include their pharmaceutically acceptable isomers, hydrates, solvates, salts and prodrug derivatives.

Detailed Description of the Invention

15 Definitions

In accordance with the present invention and as used herein, the following terms are defined with the following meanings, unless explicitly stated otherwise.

The term "alkenyl" refers to a trivalent straight chain or branched chain unsaturated aliphatic radical. The term "alkinyl" (or "alkynyl") refers to a straight or
20 branched chain aliphatic radical that includes at least two carbons joined by a triple bond. If no number of carbons is specified alkenyl and alkinyl each refer to radicals having from 2-12 carbon atoms.

The term "alkyl" refers to saturated aliphatic groups including straight-chain, branched-chain and cyclic groups having the number of carbon atoms specified, or if
25 no number is specified, having up to 12 carbon atoms. The term "cycloalkyl" as used herein refers to a mono-, bi-, or tricyclic aliphatic ring having 3 to 14 carbon atoms and preferably 3 to 7 carbon atoms. In a broader term, alkyl can also have a heteroatom containing substitution group.

As used herein, the terms "carbocyclic ring structure" and "C₃₋₁₆ carbocyclic
30 mono, bicyclic or tricyclic ring structure" or the like are each intended to mean stable ring structures having only carbon atoms as ring atoms wherein the ring structure is a substituted or unsubstituted member selected from the group consisting of: a stable monocyclic ring which is aromatic ring ("aryl") having six ring atoms;

a stable monocyclic non-aromatic ring having from 3 to 7 ring atoms in the ring; a stable bicyclic ring structure having a total of from 7 to 12 ring atoms in the two rings wherein the bicyclic ring structure is selected from the group consisting of ring structures in which both of the rings are aromatic, ring structures in which one of the rings is aromatic and ring structures in which both of the rings are non-aromatic; and a stable tricyclic ring structure having a total of from 10 to 16 atoms in the three rings wherein the tricyclic ring structure is selected from the group consisting of: ring structures in which three of the rings are aromatic, ring structures in which two of the rings are aromatic and ring structures in which three of the rings are non-aromatic. In each case, the non-aromatic rings when present in the monocyclic, bicyclic or tricyclic ring structure may independently be saturated, partially saturated or fully saturated. Examples of such carbocyclic ring structures include, but are not limited to, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, adamantyl, cyclooctyl, [3.3.0]bicyclooctane, [4.3.0]bicyclononane, [4.4.0]bicyclodecane (decalin), 2.2.2]bicyclooctane, fluorenyl, phenyl, naphthyl, indanyl, adamantyl, or tetrahydronaphthyl (tetralin). Moreover, the ring structures described herein may be attached to one or more indicated pendant groups via any carbon atom which results in a stable structure. The term "substituted" as used in conjunction with carbocyclic ring structures means that hydrogen atoms attached to the ring carbon atoms of ring structures described herein may be substituted by one or more of the substituents indicated for that structure if such substitution(s) would result in a stable compound.

The term "aryl" which is included with the term "carbocyclic ring structure" refers to an unsubstituted or substituted aromatic ring, substituted with one, two or three substituents selected from loweralkoxy, loweralkyl, loweralkylamino, hydroxy, halogen, cyano, hydroxyl, mercapto, nitro, thioalkoxy, carboxaldehyde, carboxyl, carboalkoxy and carboxamide, including but not limited to carbocyclic aryl, heterocyclic aryl, and biaryl groups and the like, all of which may be optionally substituted. Preferred aryl groups include phenyl, halophenyl, loweralkylphenyl, naphthyl, biphenyl, phenanthrenyl and naphthacenyl.

The term "arylalkyl" which is included with the term "carbocyclic aryl" refers to one, two, or three aryl groups having the number of carbon atoms designated, appended to an alkyl group having the number of carbon atoms designated. Suitable arylalkyl groups include, but are not limited to, benzyl, picolyl, naphthylmethyl, phenethyl, benzyhydrl, trityl, and the like, all of which may be optionally substituted.

As used herein, the term "heterocyclic ring" or "heterocyclic ring system" is intended to mean a substituted or unsubstituted member selected from the group consisting of stable monocyclic ring having from 5-7 members in the ring itself and having from 1 to 4 hetero ring atoms selected from the group consisting of N, O and S; a stable bicyclic ring structure having a total of from 7 to 12 atoms in the two rings wherein at least one of the two rings has from 1 to 4 hetero atoms selected from N, O and S, including bicyclic ring structures wherein any of the described stable monocyclic heterocyclic rings is fused to a hexane or benzene ring; and a stable tricyclic heterocyclic ring structure having a total of from 10 to 16 atoms in the three rings wherein at least one of the three rings has from 1 to 4 hetero atoms selected from the group consisting of N, O and S. Any nitrogen and sulfur atoms present in a heterocyclic ring of such a heterocyclic ring structure may be oxidized. Unless indicated otherwise the terms "heterocyclic ring" or "heterocyclic ring system" include aromatic rings, as well as non-aromatic rings which can be saturated, partially saturated or fully saturated non-aromatic rings. Also, unless indicated otherwise the term "heterocyclic ring system" includes ring structures wherein all of the rings contain at least one hetero atom as well as structures having less than all of the rings in the ring structure containing at least one hetero atom, for example bicyclic ring structures wherein one ring is a benzene ring and one of the rings has one or more hetero atoms are included within the term "heterocyclic ring systems" as well as bicyclic ring structures wherein each of the two rings has at least one hetero atom. Moreover, the ring structures described herein may be attached to one or more indicated pendant groups via any hetero atom or carbon atom which results in a stable structure. Further, the term "substituted" means that one or more of the hydrogen atoms on the ring carbon atom(s) or nitrogen atom(s) of the each of the rings in the ring structures described herein may be replaced by one or more of the indicated substituents if such replacement(s) would result in a stable compound. Nitrogen atoms in a ring structure may be quaternized, but such compounds are specifically indicated or are included within the term "a pharmaceutically acceptable salt" for a particular compound. When the total number of O and S atoms in a single heterocyclic ring is greater than 1, it is preferred that such atoms not be adjacent to one another. Preferably, there are no more than 1 O or S ring atoms in the same ring of a given heterocyclic ring structure.

Examples of monocyclic and bicyclic heterocyclic ring systems, in alphabetical order, are acridinyl, azocinyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzothiofuranyl,

benzothiophenyl, benzoxazolyl, benzthiazolyl, benztriazolyl, benztetrazolyl, benzisoxazolyl, benzisothiazolyl, benzimidazolyl, carbazolyl, 4aH-carbazolyl, carbolinyl, chromanyl, chromenyl, cinnolinyl, decahydroquinolinyl, 2H,6H-1,5,2-dithiazinyl, dihydrofuro[2,3-b]tetrahydrofuran, furanyl, furazanyl, imidazolidinyl, 5 imidazolinyl, imidazolyl, 1H-indazolyl, indolinyl, indoliziny, indolyl, 3H-indolyl, isobenzofuranyl, isochromanyl, isoindazolyl, isoindolinyl, isoindolyl, isoquinolinyl (benzimidazolyl), isothiazolyl, isoxazolyl, morpholinyl, naphthyridinyl, octahydroisoquinolinyl, oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, oxazolidinyl, oxazolyl, oxazolidinyl, 10 pyrimidinyl, phenanthridinyl, phenanthrolinyl, phenaziny, phenothiazinyl, phenoxathiinyl, phenoxazinyl, phthalazinyl, piperazinyl, piperidinyl, pteridinyl, purinyl, pyranyl, pyrazinyl, pyroazolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridooxazole, pyridoimidazole, pyridothiazole, pyridinyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, 2H-pyrrolyl, pyrrolyl, quinazolinyl, quinolinyl, 15 4H-quinoliziny, quinoxaliny, quinuclidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydroisoquinolinyl, tetrahydroquinolinyl, 6H-1,2,5-thiadiazinyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, thianthrenyl, thiazolyl, thienyl, thienothiazolyl, thienooxazolyl, thienoimidazolyl, thiophenyl, triazinyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl, 1,3,4-triazolyl 20 and xanthenyl. Preferred heterocyclic ring structures include, but are not limited to, pyridinyl, furanyl, thienyl, pyrrolyl, pyrazolyl, pyrrolidinyl, imidazolyl, indolyl, benzimidazolyl, 1H-indazolyl, oxazoliny, or isatinoyl. Also included are fused ring and spiro compounds containing, for example, the above heterocyclic ring structures.

As used herein the term "aromatic heterocyclic ring system" has essentially 25 the same definition as for the monocyclic and bicyclic ring systems except that at least one ring of the ring system is an aromatic heterocyclic ring or the bicyclic ring has an aromatic or non-aromatic heterocyclic ring fused to an aromatic carbocyclic ring structure.

The terms "halo" or "halogen" as used herein refer to Cl, Br, F or I 30 substituents. The term "haloalkyl", and the like, refer to an aliphatic carbon radicals having at least one hydrogen atom replaced by a Cl, Br, F or I atom, including mixtures of different halo atoms. Trihaloalkyl includes trifluoromethyl and the like as preferred radicals, for example.

The term "methylene" refers to -CH₂-.

The term "pharmaceutically acceptable salts" includes salts of compounds derived from the combination of a compound and an organic or inorganic acid. These compounds are useful in both free base and salt form. In practice, the use of the salt form amounts to use of the base form; both acid and base addition salts are within the scope of the present invention.

"Pharmaceutically acceptable acid addition salt" refers to salts retaining the biological effectiveness and properties of the free bases and which are not biologically or otherwise undesirable, formed with inorganic acids such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, nitric acid, phosphoric acid and the like, and organic acids such as acetic acid, propionic acid, glycolic acid, pyruvic acid, oxalic acid, maleic acid, malonic acid, succinic acid, fumaric acid, tartaric acid, citric acid, benzoic acid, cinnamic acid, mandelic acid, methanesulfonic acid, ethanesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid, salicylic acid and the like.

"Pharmaceutically acceptable base addition salts" include those derived from inorganic bases such as sodium, potassium, lithium, ammonium, calcium, magnesium, iron, zinc, copper, manganese, aluminum salts and the like. Particularly preferred are the ammonium, potassium, sodium, calcium and magnesium salts. Salts derived from pharmaceutically acceptable organic nontoxic bases include salts of primary, secondary, and tertiary amines, substituted amines including naturally occurring substituted amines, cyclic amines and basic ion exchange resins, such as isopropylamine, trimethylamine, diethylamine, triethylamine, tripropylamine, ethanolamine, 2-diethylaminoethanol, trimethamine, dicyclohexylamine, lysine, arginine, histidine, caffeine, procaine, hydrabamine, choline, betaine, ethylenediamine, glucosamine, methylglucamine, theobromine, purines, piperazine, piperidine, N-ethylpiperidine, polyamine resins and the like. Particularly preferred organic nontoxic bases are isopropylamine, diethylamine, ethanolamine, trimethamine, dicyclohexylamine, choline, and caffeine.

"Biological property" for the purposes herein means an *in vivo* effector or antigenic function or activity that is directly or indirectly performed by a compound of this invention that are often shown by *in vitro* assays. Effector functions include receptor or ligand binding, any enzyme activity or enzyme modulatory activity, any carrier binding activity, any hormonal activity, any activity in promoting or inhibiting adhesion of cells to an extracellular matrix or cell surface molecules, or any structural role. Antigenic functions include possession of an epitope or

antigenic site that is capable of reacting with antibodies raised against it.

In the compounds of this invention, carbon atoms bonded to four non-identical substituents are asymmetric. Accordingly, the compounds may exist as diastereoisomers, enantiomers or mixtures thereof. The syntheses described herein
5 may employ racemates, enantiomers or diastereomers as starting materials or intermediates. Diastereomeric products resulting from such syntheses may be separated by chromatographic or crystallization methods, or by other methods known in the art. Likewise, enantiomeric product mixtures may be separated using the same techniques or by other methods known in the art. Each of the asymmetric
10 carbon atoms, when present in the compounds of this invention, may be in one of two configurations (R or S) and both are within the scope of the present invention.

Preferred Embodiments

In a preferred embodiment, the present invention provides a compound according to the formula I:

15 A-Y-D-E-G-J-Z-L

wherein:

A is selected from:

- (a) C₁-C₆-alkyl;
- (b) C₃-C₈-cycloalkyl;
- 20 (c) -NRR¹, R,R¹N-C(=NR²)-, R¹-C(=NR²)-, R R¹N-C(=NR²)-NR³-,
R-C(=NR²)-NR³-;
- (d) phenyl, which is independently substituted with 0-2 R¹ substituents;
- (e) naphthyl, which is independently substituted with 0-2 R¹ substituents;
and
- 25 (f) a monocyclic or fused bicyclic heterocyclic ring system having from 5 to 10 ring atoms, wherein 1-4 ring atoms of the ring system are selected from N, O and S, and wherein the ring system may be substituted from 0-2 R¹ substituents;

R, R¹ is selected from:

5 H, halo, C₁₋₄alkyl, -CN, (CH₂)_mNR²R³, SO₂NR²R³, SO₂R², CF₃, OR², NR²R³, -NO₂, CONR²R³, (R², R³)N-C(=NR⁴)-, R²-C(=NR⁴)-, and a 5-6 membered aromatic heterocyclic system containing from 1-4 heteroatoms selected from N, O and S; R⁰ and R¹ may form a 5-8 membered ring with 0-4 heteroatoms selected from O, S, N;

R² and R³ are independently selected from the group consisting of:

10 H, C₁₋₄alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₃₋₈cycloalkyl, C₀₋₄alkylC₃₋₈cycloalkyl, OH, NH₂, OC₁₋₄alkyl, N(C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkyl), C₀₋₄alkylphenyl and C₀₋₄alkylnaphthyl, wherein from 1-4 hydrogen atoms on the ring atoms of the phenyl and naphthyl moieties may be independently replaced with a member selected from the group consisting of halo, C₁₋₄alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₃₋₈cycloalkyl, C₀₋₄alkylC₃₋₈cycloalkyl, -CN, and -NO₂;

m is an integer of 0-2;

15 Y is a member selected from the group consisting of:

a direct link, -C(=O)-, -CH₂-, -N(R⁴)-CH₂-, -CH₂N(R⁴)-, -N(R⁴)-, -C(=O)-N(R⁴)-, -N(R⁴)-C(=O)-, -C(=NR⁴)-, -C(=NR⁴)-N(R)-, -C(=NR⁴)-CH₂-, -C(=NR⁴)-N(R)-CH₂-SO₂-, -O-, -SO₂-N(R⁴)- and -N(R⁴)-SO₂-;

R, R⁴ is selected from:

20 H, C₁₋₄alkyl and C₀₋₄alkylaryl;

D is absent or is a member selected from the group consisting of:

- (a) aryl, which is independently substituted with 0-2 R^{1a} substituents; and
- (b) a monocyclic or fused bicyclic heterocyclic ring system having from 5 to 10 ring atoms, wherein 1-4 ring atoms of the ring system are selected from N, O and S, and wherein the ring system may be substituted from 0-2 R^{1a} substituents;
- 25

R^{1a} is selected from:

- 17 -

Halo, C₁₋₄alkyl, -CN, -NO₂, (CH₂)_mNR^{2a}R^{3a}, SO₂NR^{2a}R^{3a}, SO₂R^{2a}, CF₃, OR^{2a}, and a 5-6 membered aromatic heterocyclic ring containing from 1-4 heteroatoms selected from N, O and S;

R^{2a} and R^{3a} are independently selected from the group consisting of:

5 H, C₁₋₄alkyl and C₀₋₄alkylaryl;

E is a member selected from the group consisting of:

-N(R⁵)-C(=O)-, -C(=O)-N(R⁵)-, -N(R⁵)-C(=O)-N(R⁶)-, -SO₂-N(R⁵)-, -N(R⁵)-SO₂-N(R⁶)- and -N(R⁵)-SO₂-N(R⁶)-C(=O)-;

R⁵ and R⁶ are independently selected from:

10 H, C₁₋₄alkyl, C₀₋₄alkylaryl, C₀₋₄alkylheteroaryl, C₁₋₄alkylCOOH and C₁₋₄alkylCOOC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylCONH₂, C₁₋₄alkylCON(C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkyl);

G is selected from:

-CR⁷R⁸-, -CR^{7a}R^{8a}-CR^{7b}R^{8b}- and -CR^{7a}R^{8a}-CR^{7b}R^{8b}-CR^{7c}R^{8c}-

15 wherein R⁷, R⁸, R^{7a}, R^{8a}, R^{7b}, R^{8b}, R^{7c} and R^{8c} are independently a member selected from from the group consisting of:

hydrogen, C₁₋₄alkyl, C₀₋₄alkyl-C₃₋₈cycloalkyl, C₀₋₄alkylaryl, -C₀₋₄alkylCOOR⁹, -C₀₋₄alkylC(=O)NR⁹R¹⁰, -N(R⁹)COR¹⁰, -N(R⁹)C(=O)R¹⁰, -N(R⁹)SO₂R¹⁰, and common amino acid side chains;

20 R⁵ and R⁷, or R⁵ and R^{7a} taken together may form a ring.

R⁹ and R¹⁰ are independently selected from:

H, C₁₋₄alkyl and C₀₋₄alkylaryl;

J is a member selected from the group consisting of:

25 a direct link, -C(=O)-N(R¹¹)-, -N(R¹¹)-C(=O)-, -N(R¹¹)-N(R¹¹)-CH₂-, -O-, -S-, -S(=O)₂-, -S(=O)-, -OCH₂- and -S(=O)₂-CH₂-;

- 18 -

R¹¹ is a member selected from the group consisting of:

hydrogen, C₁₋₄alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₃₋₈cycloalkyl, C₀₋₄alkylaryl, C₀₋₄alkylheterocyclics, CH₂COOC₁₋₄alkyl, CH₂COOC₁₋₄alkylaryl, COC₁₋₄alkyl, SO₂C₁₋₄alkyl;

5 Z is a member selected from the group consisting of:

- (a) aryl, which is independently substituted with 0-2 R^{1b} substituents; and
- (b) a monocyclic or fused bicyclic heterocyclic ring system having from 5 to 10 ring atoms, wherein 1-4 ring atoms of the ring system are selected from N, O and S, and wherein the ring system may be substituted from 0-2 R^{1b} substituents;

R^{1b} is selected from:

halo, C₁₋₄alkyl, -CN, -NO₂, NR^{2b}R^{3b}, SO₂NR^{2b}R^{3b}, SO₂R^{2b}, CF₃, OR^{2b}, O-CH₂-CH₂-OR^{2b}, O-CH₂-COOR^{2b}, N(R^{2b})-CH₂-CH₂-OR^{2b}, N(-CH₂-CH₂-OR^{2b})₂, N(R^{2b})-C(=O)R^{3b}, N(R^{2b})-SO₂-R^{3b}, and a 5-6 membered aromatic heterocyclic ring containing from 1-4 heteroatoms selected from N, O and S;

R^{2b} and R^{3b} are independently selected from the group consisting of:

H, C₁₋₄alkyl and C₀₋₄alkylaryl;

L is selected from:

20 H, -CN, C(=O)NR¹²R¹³, (CH₂)_nNR¹²R¹³, C(=NR¹²)NR¹²R¹³, OR¹², -NR¹²C(=NR¹²)NR¹²R¹³ and NR¹²C(=NR¹²)-R¹³;

R¹² and R¹³ are independently selected from:

hydrogen, -OR¹⁴, -NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₄alkyl, C₀₋₄alkylaryl, CO₂C₁₋₄alkyl, and CO₂C₀₋₄alkylaryl;

R¹⁴ and R¹⁵ are independently selected from:

25 H and C₁₋₄alkyl; and

all pharmaceutically acceptable isomers, salts, hydrates, solvates and prodrug derivatives thereof.

In a further preferred embodiment, the present invention provides a compound according to the formula I:

5 A-Y-D-E-G-J-Z-L

wherein:

A is selected from:

- (a) phenyl, which is independently substituted with 0-2 R^1 substituents; and
- 10 (b) a monocyclic or fused bicyclic heterocyclic ring system having from 5 to 10 ring atoms, wherein 1-4 ring atoms of the ring system are selected from N, O and S, and wherein the ring system may be substituted from 0-2 R^1 substituents;

R^1 is selected from:

- 15 halo, $(CH_2)_mNR^2R^3$, $SO_2NR^2R^3$ and SO_2R^2 ;

R^2 and R^3 are independently selected from the group consisting of:

H and C_{1-4} alkyl;

Y is a member selected from the group consisting of:

- 20 a direct link, $-C(=O)-$, $-N(R^4)-$, $-CH_2N(R^4)-$, $-C(=NH)-$, $-C(=NMe)-$, $-SO_2-$ and $-O-$;

D is a member selected from the group consisting of:

- (a) phenyl, which is independently substituted with 0-2 R^{1a} substituents; and
- 25 (b) a monocyclic or fused bicyclic heterocyclic ring system having from 5 to 10 ring atoms, wherein 1-4 ring atoms of the ring system are

- 20 -

selected from N, O and S, and wherein the ring system may be substituted from 0-2 R^{1a} substituents;

R^{1a} is selected from:

Halo and C₁₋₄alkyl;

5 R^{2a} and R^{3a} are independently selected from the group consisting of:

H, C₁₋₄alkyl, C₀₋₄alkylaryl;

E is a member selected from the group consisting of:

-N(R⁵)-C(=O)- and -C(=O)-N(R⁵)-;

R⁵ and R⁶ are independently selected from:

10 H, C₁₋₄alkyl, C₀₋₄alkylaryl, C₀₋₄alkylheteroaryl, C₁₋₄alkylCOOH and C₁₋₄alkylCOOC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylCONH₂, C₁₋₄alkylCON(C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkyl);

G is selected from:

-CR⁷R⁸-, -CR^{7a}R^{8a}-CR^{7b}R^{8b}- and -CR^{7a}R^{8a}-CR^{7b}R^{8b}-CR^{7c}R^{8c}-

15 wherein R⁷, R⁸, R^{7a}, R^{8a}, R^{7b}, R^{8b}, R^{7c} and R^{8c} are independently a member selected from the group consisting of:

hydrogen, C₁₋₄alkyl, C₀₋₄alkyl-C₃₋₈cycloalkyl, C₀₋₄alkylaryl, -C₀₋₄alkylCOOR⁹, -C₀₋₄alkylC(=O)NR⁹R¹⁰, -C₀₋₄alkylC(=O)NR⁹-CH₂-CH₂-O-R¹⁰, -C₀₋₄alkylC(=O)NR⁹(-CH₂-CH₂-O-R¹⁰)₂, -N(R⁹)COR¹⁰, -N(R⁹)C(=O)R¹⁰, -N(R⁹)SO₂R¹⁰, and common amino acid side chains;

20

R⁵ and R⁷, or R⁵ and R^{7a} taken together may form a ring.

R⁹ and R¹⁰ are independently selected from:

H and C₁₋₄alkyl, wherein the NR⁹R¹⁰ group of R⁷, R⁸, R^{7a}, R^{8a}, R^{7b} and R^{8b} is optionally cyclized to form a 5-8 membered heterocyclic group;

25 J is a member selected from the group consisting of:

- 21 -

a direct link, $-C(=O)-N(R^{11})-$, $-N(R^{11})-C(=O)-$, $-N(R^{11})-$, $-N(R^{11})-CH_2-$, $-O-$, $-S-$, $-S(=O)_2-$, $-S(=O)-$, $-OCH_2-$ and $-S(=O)_2-CH_2-$;

R^{11} is a member selected from the group consisting of:

hydrogen, C_{1-4} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{0-4} alkylaryl and a C_{0-4} alkylheterocyclic ring, COC_{1-4} alkyl, SO_2C_{1-4} alkyl;

Z is a member selected from the group consisting of:

- (a) phenyl, which is independently substituted with 0-2 R^{1b} substituents;
- (b) an aromatic heterocyclic ring having from 5 to 10 ring atoms, wherein 1-4 ring atoms are selected from N, O and S, and wherein the ring may be substituted independently by from 0-2 R^{1b} substituents; and
- (c) a fused aromatic bicyclic heterocyclic ring system having from 5 to 10 ring atoms, wherein 1-4 ring atoms of the ring system are selected from N, O and S, wherein the bicyclic ring system may be substituted from 0-2 R^{1b} substituents;

R^{1b} is selected from:

halo, C_{1-4} alkyl, OH, OBn, $O-CH_2-CH_2-OH$, $O-CH_2-CH_2-OCH_3$, $O-CH_2-COOH$, $O-CH_2-C(=O)-O-CH_3$, NH_2 , $NH-CH_2-CH_2-O-CH_3$, $NH-C(=O)-O-CH_3$, and $NH-SO_2-CH_3$;

L is selected from:

H, $C(=O)NR^{12}R^{13}$, $(CH_2)_nNR^{12}R^{13}$ and $C(=NR^{12})NR^{12}R^{13}$;

R^{12} and R^{13} are independently selected from:

hydrogen and C_{1-4} alkyl;

and all pharmaceutically acceptable isomers, salts, hydrates, solvates and prodrug derivatives thereof.

In a further preferred embodiment, the present invention provides a compound according to the formula I:

A-Y-D-E-G-J-Z-L

wherein:

A is selected from:

- (a) phenyl, which is independently substituted with 0-2 R^1 substituents; and
- 5 (b) a monocyclic or fused bicyclic heterocyclic ring system having from 5 to 10 ring atoms, wherein 1-4 ring atoms of the ring system are selected from N, O and S, and wherein the ring system may be substituted from 0-2 R^1 substituents;

R^1 is selected from:

- 10 halo, $(CH_2)_mNR^2R^3$, $SO_2NR^2R^3$ and SO_2R^2 ;

R^2 and R^3 are independently selected from the group consisting of:

H and C_{1-4} alkyl;

Y is a member selected from the group consisting of:

- 15 a direct link, $-C(=O)-$, $-C(=NH)-$, $-N(R^4)-$, $-CH_2N(R^4)-$, $-C(=NMe)-$, $-SO_2-$ and $-O-$;

D is a member selected from the group consisting of:

- (a) phenyl, which is independently substituted with 0-2 R^{1a} substituents; and
- (b) a monocyclic or fused bicyclic heterocyclic ring system having from 5 to 10 ring atoms, wherein 1-4 ring atoms of the ring system are selected from N, O and S, and wherein the ring system may be substituted from 0-2 R^{1a} substituents;
- 20

R^{1a} is selected from:

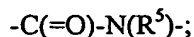
Halo and C_{1-4} alkyl;

R^{2a} and R^{3a} are independently selected from the group consisting of:

- 25 H, C_{1-4} alkyl, C_{0-4} alkylaryl;

- 23 -

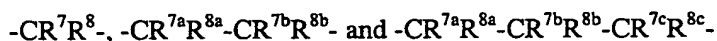
E is a member selected from the group consisting of:



R^5 is selected from:

5 H, C_{1-4} alkyl, C_{0-4} alkylaryl, C_{0-4} alkylheteroaryl, C_{1-4} alkylCOOH and C_{1-4} alkylCOOC $_{1-4}$ alkyl, C_{1-4} alkylCONH₂, C_{1-4} alkylCON(C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyl);

G is selected from:



10 wherein R^7 , R^8 , R^{7a} , R^{8a} , R^{7b} , R^{8b} , R^{7c} and R^{8c} are independently a member selected from the group consisting of:

hydrogen, C_{1-4} alkyl, C_{0-4} alkyl- C_{3-8} cycloalkyl, C_{0-4} alkylaryl, $-\text{C}_{0-4}$ alkylCOOR⁹, $-\text{C}_{0-4}$ alkylC(=O)NR⁹R¹⁰, $-\text{C}_{0-4}$ alkylC(=O)NR⁹-CH₂-CH₂-O-R¹⁰, $-\text{C}_{0-4}$ alkylC(=O)NR⁹-(CH₂-CH₂-O-R¹⁰)₂, $-\text{N}(\text{R}^9)\text{COR}^{10}$, $-\text{N}(\text{R}^9)\text{C}(=\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{N}(\text{R}^9)\text{SO}_2\text{R}^{10}$, and common amino acid side chains;

15 R^5 and R^7 , or R^5 and R^{7a} taken together may form a ring.

R^9 and R^{10} are independently selected from:

H and C_{1-4} alkyl, wherein the NR⁹R¹⁰ group of R^7 , R^8 , R^{7a} , R^{8a} , R^{7b} and R^{8b} is optionally cyclized to form a 5-8 membered heterocyclic group;

J is a member selected from the group consisting of:

20 $-\text{N}(\text{R}^{11})-$, $-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(=\text{O})_2-$, $-\text{S}(=\text{O})-$;

R^{11} is a member selected from the group consisting of:

hydrogen, C_{1-4} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{0-4} alkylaryl and a C_{0-4} alkylheterocyclic ring, COC $_{1-4}$ alkyl, SO₂C $_{1-4}$ alkyl,;

Z is a member selected from the group consisting of:

25 (a) phenyl, which is independently substituted with 0-2 R^{1b} substituents;

- (b) an aromatic heterocyclic ring having from 5 to 10 ring atoms, wherein 1-4 ring atoms are selected from N, O and S, and wherein the ring may be substituted independently by from 0-2 R^{1b} substituents; and
- (c) a fused aromatic bicyclic heterocyclic ring system having from 5 to 10 ring atoms, wherein 1-4 ring atoms of the ring system are selected from N, O and S, wherein the bicyclic ring system may be substituted from 0-2 R^{1b} substituents;

R^{1b} is selected from:

- halo, C₁₋₄alkyl, OH, OBn, O-CH₂-CH₂-OH, O-CH₂-CH₂-OCH₃,
O-CH₂-COOH, O-CH₂-C(=O)-O-CH₃, NH₂, NH-CH₂-CH₂-O-CH₃,
NH-C(=O)-O-CH₃, and NH-SO₂-CH₃;

L is selected from:

H, C(=O)NR¹²R¹³, (CH₂)_nNR¹²R¹³ and C(=NR¹²)NR¹²R¹³;

R¹² and R¹³ are independently selected from:

- hydrogen and C₁₋₄alkyl;

and all pharmaceutically acceptable isomers, salts, hydrates, solvates and prodrug derivatives thereof.

- In a further preferred embodiment, the present invention provides a compound according to formula I:

A-Y-D-E-G-J-Z-L

wherein

- 26 -

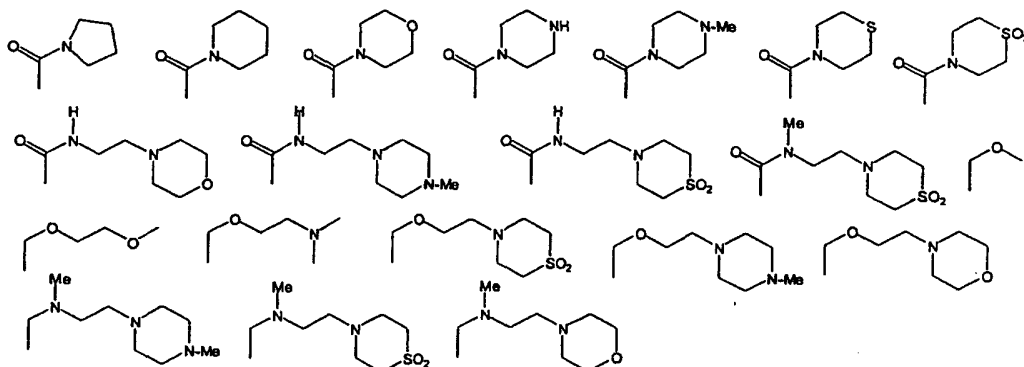
CO₂H, CO₂Me, CO₂Et, CONH₂, CONHMe, , CONMe₂, substituted phenyl,
substituted heteroaryl;

G is selected from:

- 5
-CH(-NH₂)-CH₂-, -CH(-NH(C(=O)-CH₃))-CH₂-,
-CH(-NH(C(=O)-Ph))-CH₂-, -CH-(C(=O)-OR⁸)-, -CH(-R⁷)-,
-CH(-R⁷)-CH₂-, -CH₂-CH(C(=O)-OR⁸)-, and
-CH₂-CH(C(=O)-N(-R⁸, -R⁸))-;

R⁷ is a member selected from the group consisting of :

- 10
H, Me, Et, phenyl, Bn, CO₂H, CO₂Me, CH₂CO₂H, CH₂CO₂Me, CONH₂,
CONHMe, CONMe₂, CH₂CONH₂, CH₂CONHMe, CH₂CONMe₂,
cycohexyl and



R⁸ is a member selected from the group consisting of:

H, C₁₋₆alkyl, and C₃₋₆cycloalkyl;

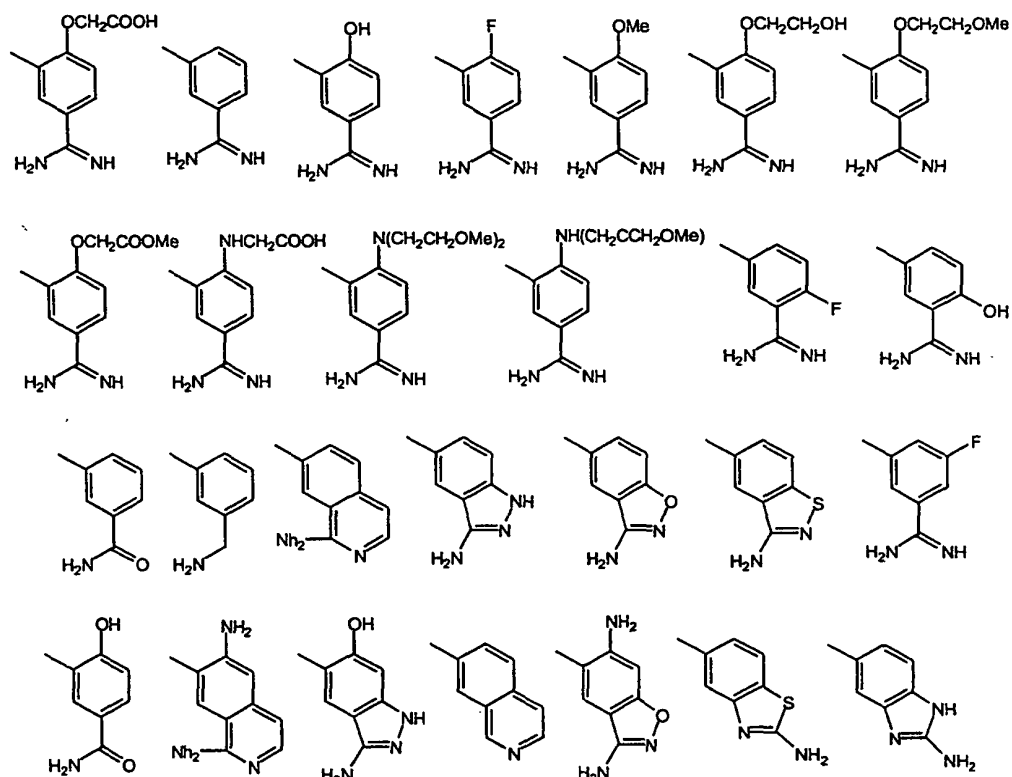
J is a member selected from the group consisting of;

- 15
-C(=O)-N(-R¹¹)-, -N(-R¹¹)-C(=O)-, -N(-R¹¹)-, -O-, -S- and -N(-R¹¹)-CH₂-

R¹¹ is a member selected from the group consisting of:

H, methyl, ethyl, SO₂Me, COMe, phenyl and benzyl; and

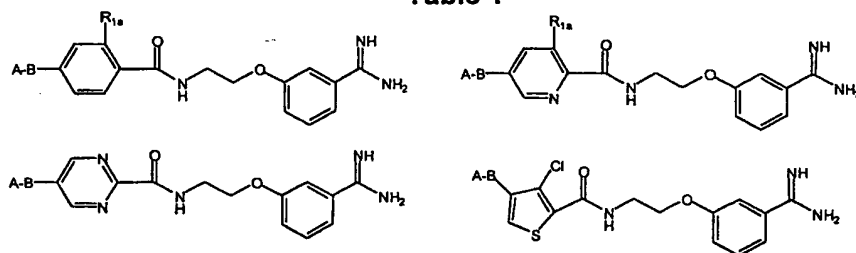
Z and L taken together are a member selected from the group consisting of:



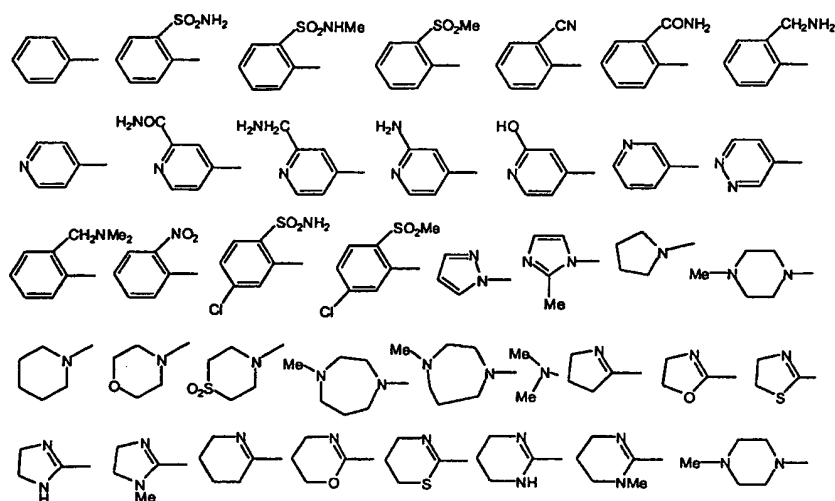
and all pharmaceutically acceptable isomers, salts, hydrates, solvates and prodrug derivatives thereof.

5 The following non-limiting tables illustrate representative compounds of the present invention:

Table 1



A is a member selected from the group consisting of:



Y is a member selected from the group consisting of:

5 a direct link, $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{O}-$, $-\text{C}(=\text{NH})-$, $-\text{C}(=\text{NMe})-$, $-\text{C}(=\text{NMe})-\text{CH}_2-$.

R^{1a} is selected from:

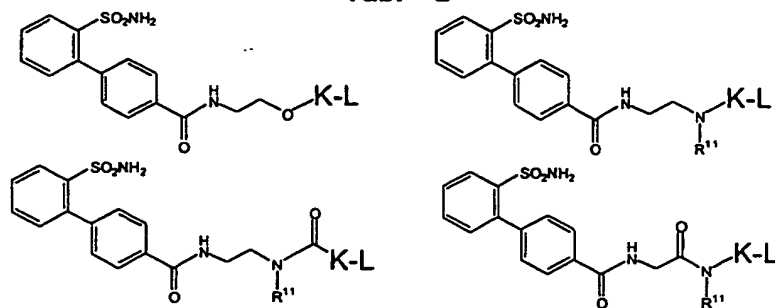
H, Cl, F, Br, Me, OMe, NO₂, COOH, CN, CONH₂, CO₂Me

10

15

- 29 -

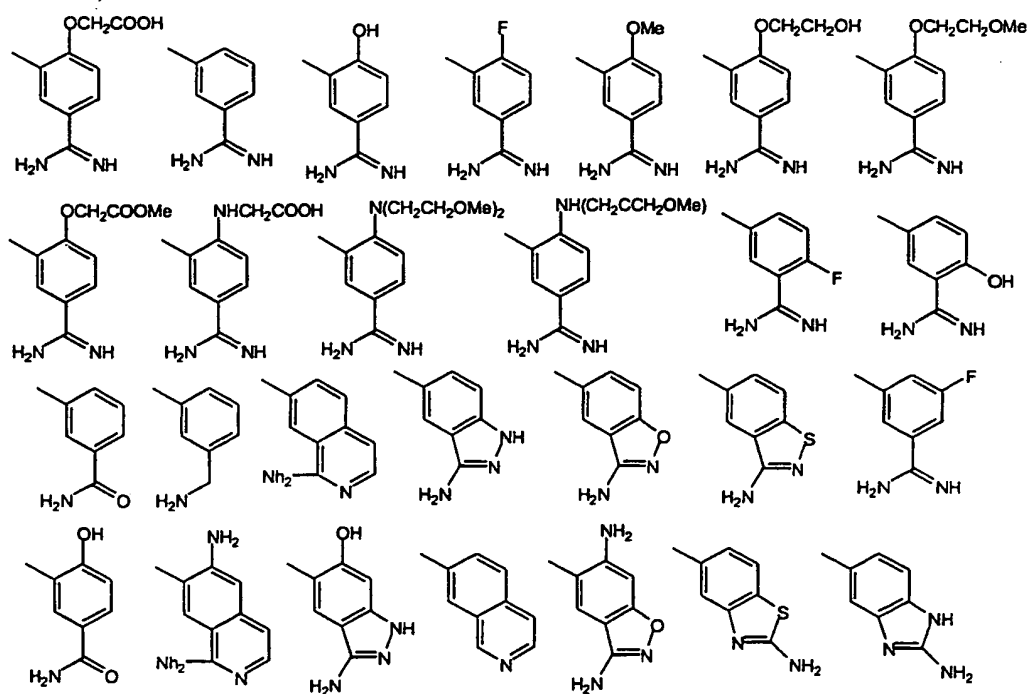
Tabl 2



R^{11} is a member selected from the group consisting of:

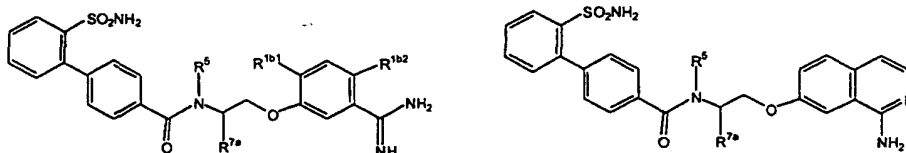
H, methyl, ethyl, SO_2Me , COMe, phenyl and benzyl; and

Z and L taken together are a member selected from the group consisting of:



- 30 -

Table 3

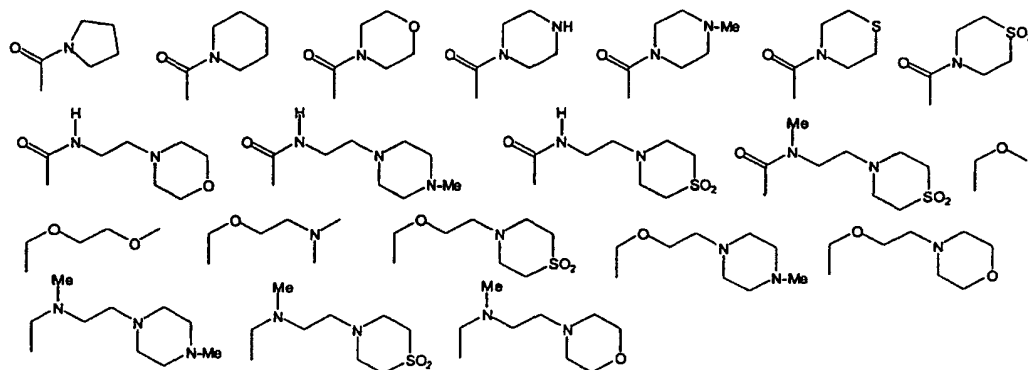


R^5 is a member selected from the group consisting of:

H, Me, Et, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, CH_2CONH_2 , $\text{CH}_2\text{CONMe}_2$, CH_2Aryl , $\text{CH}_2\text{cyclohexyl}$

5 R^{7a} is a member selected from the group consisting of:

H, Me, Et, phenyl, Bn, CO_2H , CO_2Me , $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$, CONH_2 , CONHMe , CONMe_2 , CH_2CONH_2 , CH_2CONHMe , $\text{CH}_2\text{CONMe}_2$, cyclohexyl and



10 R^{1b1} is selected from:

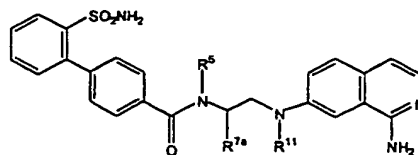
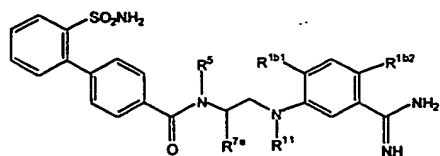
H, Cl, F, Br, Me, OH, NH_2 , OMe, OBn, NO_2 , COOH , CN, CONH_2 , CO_2Me , $\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$, $\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $\text{NHCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$, $\text{NHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me})_2$, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H})_2$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe})_2$

15

R^{1b2} is selected from:

H, Cl, F, Br, Me, OH, NH_2 , OMe

Table 4

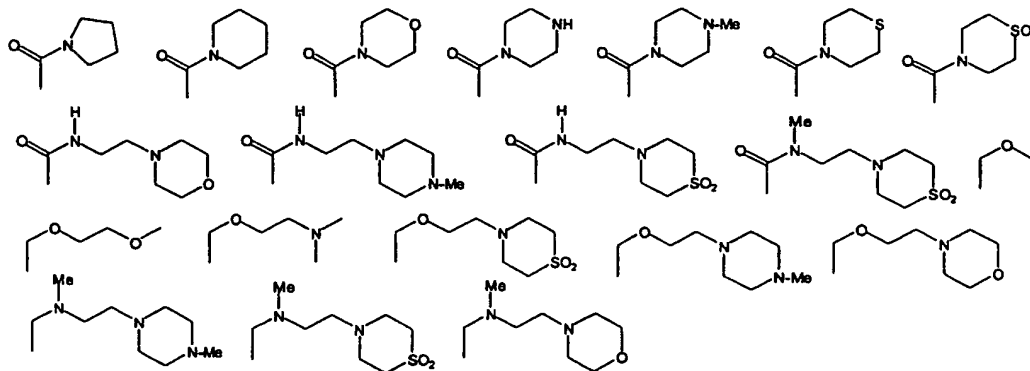


R^5 is a member selected from the group consisting of:

H, Me, Et, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, CH_2CONH_2 , $\text{CH}_2\text{CONMe}_2$, CH_2Aryl , $\text{CH}_2\text{cyclohexyl}$

5 R^{7a} is a member selected from the group consisting of:

H, Me, Et, phenyl, Bn, CO_2H , CO_2Me , $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$, CONH_2 , CONHMe , CONMe_2 , CH_2CONH_2 , CH_2CONHMe , $\text{CH}_2\text{CONMe}_2$,



cyclohexyl and

R^{11} is a member selected from the group consisting of:

10 H, methyl, ethyl, SO_2Me , COMe , phenyl and benzyl

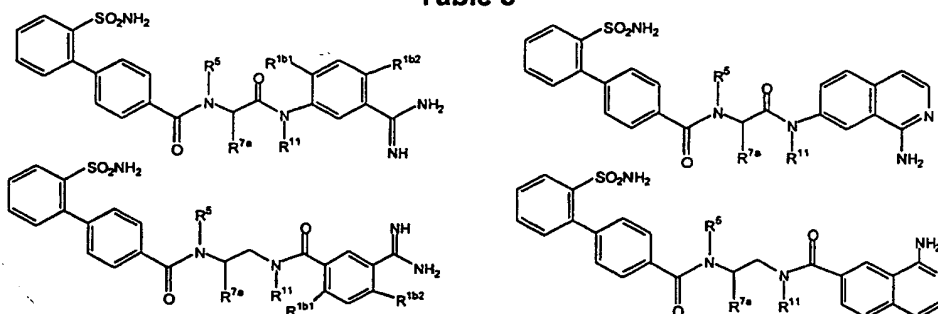
R^{1b1} is a member selected from the group consisting of:

15 H, Cl, F, Br, Me, OH, NH_2 , OMe, OBn, NO_2 , COOH , CN, CONH_2 , CO_2Me , $\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$, $\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $\text{NHCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$, $\text{NHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me})_2$, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H})_2$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe})_2$

R^{1b2} is selected from: H, Cl, F, Br, Me, OH, NH_2 , OMe

- 32 -

Table 5

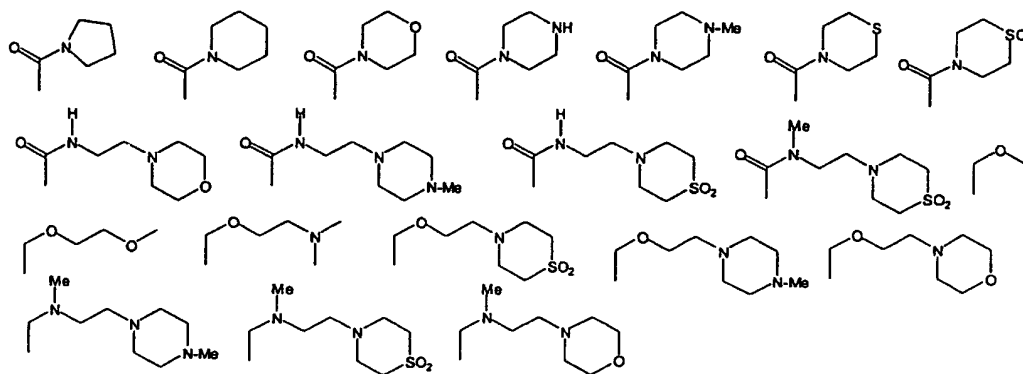


R^5 is a member selected from the group consisting of:

H, Me, Et, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, CH_2CONH_2 , $\text{CH}_2\text{CONMe}_2$, CH_2Aryl , $\text{CH}_2\text{cyclohexyl}$

R^{7a} is a member selected from the group consisting of:

5 H, Me, Et, phenyl, Bn, CO_2H , CO_2Me , $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$, CONH_2 , CONHMe , CONMe_2 , CH_2CONH_2 , CH_2CONHMe , $\text{CH}_2\text{CONMe}_2$,



cyclohexyl and

R^{11} is a member selected from the group consisting of:

H, methyl, ethyl, SO_2Me , COMe , phenyl and benzyl

10

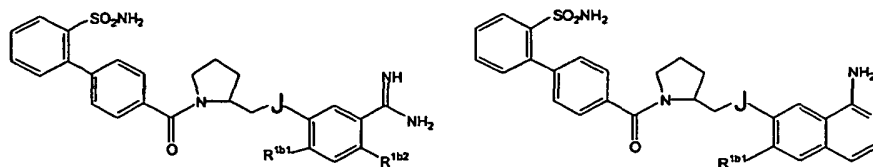
R^{1b1} is a member selected from the group consisting of:

15 H, Cl, F, Br, Me, OH, NH_2 , OMe, OBn, NO_2 , COOH , CN, CONH_2 , CO_2Me , $\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$, $\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $\text{NHCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$, $\text{NHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me})_2$, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H})_2$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe})_2$

R^{1b2} is selected from:

H, Cl, F, Br, Me, OH, NH₂, Ome

Table 6



5

J is a member selected from the group consisting of :

O, S, NR¹¹

R¹¹ is a member selected from the group consisting of:

10 H, methyl, ethyl, SO₂Me, COMe, phenyl and benzyl

R^{1b1} is a member selected from the group consisting of:

15 H, Cl, F, Br, Me, OH, NH₂, OMe, OBn, NO₂, COOH, CN, CONH₂, CO₂Me, OCH₂CO₂Me, OCH₂CO₂H, NHCH₂CO₂Me, NHCH₂CO₂H, N(CH₂CO₂Me)₂, N(CH₂CO₂H)₂, OCH₂CH₂OH, OCH₂CH₂OMe, NHCH₂CH₂OH, NHCH₂CH₂OMe, N(CH₂CH₂OH)₂, N(CH₂CH₂OMe)₂

R^{1b2} is selected from:

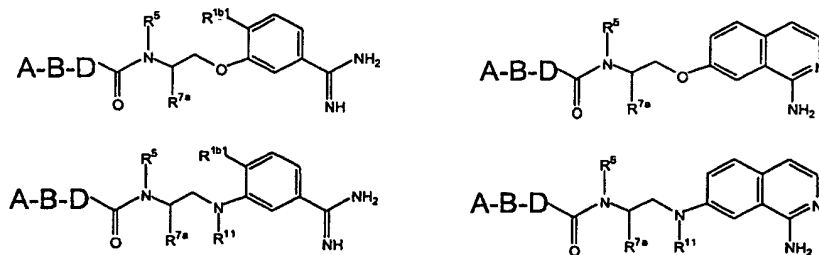
H, Cl, F, Br, Me, OH, NH₂, Ome

20

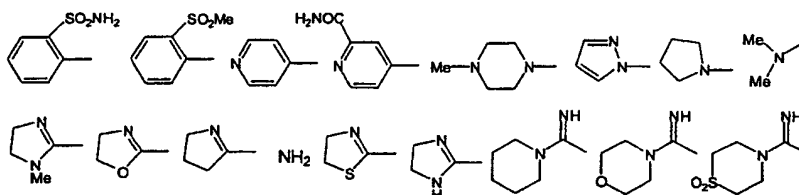
25

30

Table 7



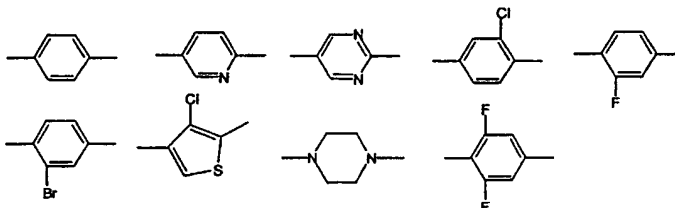
A-Y is a member selected from the group consisting of:



Y is a member selected from the group consisting of:

- 5 a direct link, $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{O}-$, $-\text{C}(=\text{NH})-$, $-\text{C}(=\text{NMe})-$, $-\text{C}(=\text{NMe})-\text{CH}_2-$

D is a member selected from the group consisting of:



R^5 is a member selected from the group consisting of:

H, Me, Et, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, CH_2CONH_2 , $\text{CH}_2\text{CONMe}_2$, CH_2Aryl

- 10 R^{7a} is a member selected from the group consisting of:

H, Me, Et, phenyl, cyclohexyl, Bn, CO_2H , CO_2Me , $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$, CONH_2 , CONHMe , CONMe_2 , CH_2CONH_2 , CH_2CONHMe , $\text{CH}_2\text{CONMe}_2$

R^{11} is a member selected from the group consisting of:

H, methyl, ethyl, SO_2Me , COMe , phenyl and benzyl

- 15 R^{1b1} is a member selected from the group consisting of:

H, OH, NH₂, OMe, OCH₂CH₂OH, OCH₂CH₂OMe, NHCH₂CH₂OMe, OBn, NO₂, COOH, CN, CONH₂, CO₂Me, OCH₂CO₂Me, OCH₂CO₂H, NHCH₂CO₂Me

5 This invention also encompasses all pharmaceutically acceptable isomers, salts, hydrates and solvates of the compounds of formulas I, II and III. In addition, the compounds of formulas I, II and III can exist in various isomeric and tautomeric forms, and all such forms are meant to be included in the invention, along with pharmaceutically acceptable salts, hydrates and solvates of such isomers and
10 tautomers.

 The compounds of this invention may be isolated as the free acid or base or converted to salts of various inorganic and organic acids and bases. Such salts are within the scope of this invention. Non-toxic and physiologically compatible salts are particularly useful although other less desirable salts may have use in the
15 processes of isolation and purification.

 A number of methods are useful for the preparation of the salts described above and are known to those skilled in the art. For example, the free acid or free base form of a compound of one of the formulas above can be reacted with one or more molar equivalents of the desired acid or base in a solvent or solvent mixture in
20 which the salt is insoluble, or in a solvent like water after which the solvent is removed by evaporation, distillation or freeze drying. Alternatively, the free acid or base form of the product may be passed over an ion exchange resin to form the desired salt or one salt form of the product may be converted to another using the same general process.

25 Prodrug Derivatives of Compounds

 This invention also encompasses prodrug derivatives of the compounds contained herein. The term "prodrug" refers to a pharmacologically inactive derivative of a parent drug molecule that requires biotransformation, either spontaneous or enzymatic, within the organism to release the active drug. Prodrugs
30 are variations or derivatives of the compounds of this invention which have groups

- 36 -

cleavable under metabolic conditions. Prodrugs become the compounds of the invention which are pharmaceutically active *in vivo*, when they undergo solvolysis under physiological conditions or undergo enzymatic degradation. Prodrug compounds of this invention may be called single, double, triple etc., depending on the number of biotransformation steps required to release the active drug within the organism, and indicating the number of functionalities present in a precursor-type form. Prodrug forms often offer advantages of solubility, tissue compatibility, or delayed release in the mammalian organism (see, Bundgard, Design of Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985 and Silverman, The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, pp. 352-401, Academic Press, San Diego, CA, 1992). Prodrugs commonly known in the art include acid derivatives well known to practitioners of the art, such as, for example, esters prepared by reaction of the parent acids with a suitable alcohol, or amides prepared by reaction of the parent acid compound with an amine, or basic groups reacted to form an acylated base derivative. Moreover, the prodrug derivatives of this invention may be combined with other features herein taught to enhance bioavailability.

As mentioned above, the compounds of this invention find utility as therapeutic agents for disease states in mammals which have disorders of coagulation such as in the treatment or prevention of unstable angina, refractory angina, myocardial infarction, transient ischemic attacks, thrombotic stroke, embolic stroke, disseminated intravascular coagulation including the treatment of septic shock, deep venous thrombosis in the prevention of pulmonary embolism or the treatment of reocclusion or restenosis of reperfused coronary arteries. Further, these compounds are useful for the treatment or prophylaxis of those diseases which involve the production and/or action of factor Xa/prothrombinase complex. This includes a number of thrombotic and prothrombotic states in which the coagulation cascade is activated which include but are not limited to, deep venous thrombosis, pulmonary embolism, myocardial infarction, stroke, thromboembolic complications of surgery and peripheral arterial occlusion.

Accordingly, a method for preventing or treating a condition in a mammal

characterized by undesired thrombosis comprises administering to the mammal a therapeutically effective amount of a compound of this invention. In addition to the disease states noted above, other diseases treatable or preventable by the administration of compounds of this invention include, without limitation, occlusive coronary thrombus formation resulting from either thrombolytic therapy or percutaneous transluminal coronary angioplasty, thrombus formation in the venous vasculature, disseminated intravascular coagulopathy, a condition wherein there is rapid consumption of coagulation factors and systemic coagulation which results in the formation of life-threatening thrombi occurring throughout the microvasculature leading to widespread organ failure, hemorrhagic stroke, renal dialysis, blood oxygenation, and cardiac catheterization.

The compounds of the invention also find utility in a method for inhibiting the coagulation biological samples, which comprises the administration of a compound of the invention.

The compounds of the present invention may also be used in combination with other therapeutic or diagnostic agents. In certain preferred embodiments, the compounds of this invention may be coadministered along with other compounds typically prescribed for these conditions according to generally accepted medical practice such as anticoagulant agents, thrombolytic agents, or other antithrombotics, including platelet aggregation inhibitors, tissue plasminogen activators, urokinase, prourokinase, streptokinase, heparin, aspirin, or warfarin. The compounds of the present invention may act in a synergistic fashion to prevent reocclusion following a successful thrombolytic therapy and/or reduce the time to reperfusion. These compounds may also allow for reduced doses of the thrombolytic agents to be used and therefore minimize potential hemorrhagic side-effects. The compounds of this invention can be utilized *in vivo*, ordinarily in mammals such as primates, (e.g. humans), sheep, horses, cattle, pigs, dogs, cats, rats and mice, or *in vitro*.

The biological properties of the compounds of the present invention can be readily characterized by methods that are well known in the art, for example by the *in vitro* protease activity assays and *in vivo* studies to evaluate antithrombotic

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
15. Februar 2001 (15.02.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/10823 A1

(51) Internationale Patentklassifikation: C07C 257/18,
C07D 295/18, 207/12, A61K 31/40, 31/4164, A61P 7/02,
C07D 295/12, C07C 311/21, 311/46, C07D 233/54

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/07457

(22) Internationales Anmeldedatum:
2. August 2000 (02.08.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
199 37 494.5 7. August 1999 (07.08.1999) DE
100 25 663.5 24. Mai 2000 (24.05.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG
[DE/DE]; D-55216 Ingelheim/Rhein (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): RIES, Uwe [DE/DE];
Tannenstrasse 31, D-88400 Biberach (DE). PRIEPKE,

Henning [DE/DE]; Birkenharder Strasse 11, D-88447
Warthausen (DE). HECKEL, Armin [DE/DE]; Geschwis-
ter-Scholl-Strasse 71, D-88400 Biberach (DE). NAR,
Herbert [DE/DE]; Ulrika-Nisch-Strasse 8, D-88441
Mittelbiberach (DE). WIENEN, Wolfgang [DE/DE];
Kirschenweg 27, D-88400 Biberach (DE). STASSEN,
Jean, Marie [BE/DE]; Berggrubenweg 11, D-88447
Warthausen (DE).

(74) Anwalt: LAUDIEN, Dieter; Boehringer Ingelheim
GmbH, B Patente, D-55216 Ingelheim/Rhein (DE).

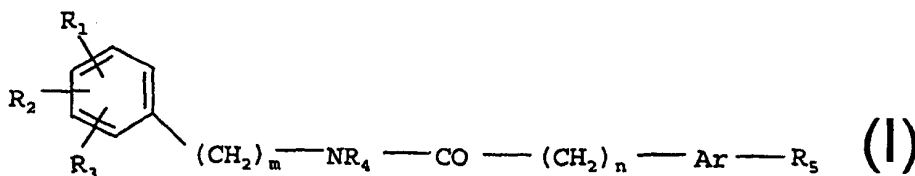
(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eura-
sisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI,
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: CARBOXYLIC ACID AMIDES, THEIR PRODUCTION AND THEIR USE AS DRUGS

(54) Bezeichnung: CARBONSÄUREAMIDE, DEREN HERSTELLUNG UND DEREN VERWENDUNG ALS ARZNEIMIT-
TEL



WO 01/10823 A1

(57) Abstract: The invention relates to carboxylic acid amides of formula (I), wherein R₁ to R₅, Ar, m and n are defined in Claim 1, their tautomers, their stereoisomers, their mixtures, their prodrugs and their salts, which exhibit valuable properties. The compounds of the above mentioned formula (I), wherein R₅ represents a cyano group, are valuable intermediates for the production of other compounds of formula (I). The compounds of said formula (I), wherein R₅ represents one of the amidino groups mentioned in Claim 1, exhibit valuable pharmacological properties, especially an antithrombotic property and a factor Xa-inhibitory property.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Carbonsäureamide der allgemeinen Formel (I), in der R₁ bis R₅, Ar, m und n wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische, deren Prodrugs und deren Salze, welche wertvolle Eigenschaften aufweisen. Die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I), in denen R₅ eine Cyanogruppe darstellt, stellen wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der übrigen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) dar, und die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I), in denen R₅ eine der im Anspruch (I) erwähnten Amidinogruppen darstellt, weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine antithrombotische Wirkung und eine Faktor Xa-inhibierende Wirkung.



(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

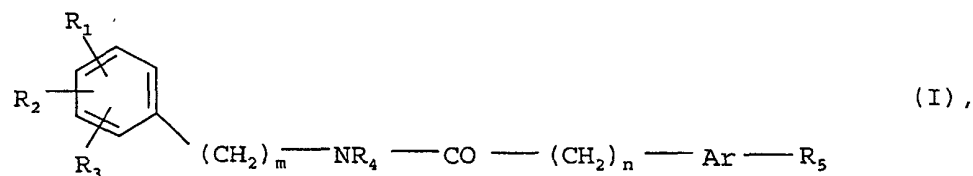
Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Veröffentlicht:

- *Mit internationalem Recherchenbericht.*
- *Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen.*

Carbonsäureamide, deren Herstellung und deren Verwendung als Arzneimittel

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Carbonsäureamide der allgemeinen Formel



deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische, deren Prodrugs, deren Derivate, die an Stelle einer Carboxygruppe eine unter physiologischen Bedingungen negativ geladene Gruppe enthalten, und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle Eigenschaften aufweisen.

Die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen R_5 eine Cyanogruppe darstellt, stellen wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der übrigen Verbindungen der allgemeinen Formel I dar, und die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen R_5 eine der nachfolgenden Amidinogruppen darstellt, sowie deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische, deren Prodrugs, deren Derivate, die an Stelle einer Carboxygruppe eine unter physiologischen Bedingungen negativ geladene Gruppe enthalten, und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Salze, und deren Stereoisomere weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine antithrombotische Wirkung und eine Faktor Xa-inhibierende Wirkung.

- 2 -

Gegenstand der vorliegenden Anmeldung sind somit die neuen Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sowie deren Herstellung, die die pharmakologisch wirksamen Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Herstellung und Verwendung.

In der obigen allgemeinen Formel bedeutet

einer der Reste m oder n die Zahl 0 und
der andere Reste m oder n die Zahl 1,

Ar eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Phenyl-C₁₋₃-alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituierte Phenyl- oder Naphthylengruppe, wobei die Phenylengruppe durch ein weiteres Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder durch eine weitere C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein kann,

eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Thienylen-, Thiazolylen-, Pyridinylen-, Pyrimidinylen-, Pyrazinylen- oder Pyridazinylengruppe,

R₁ eine gegebenenfalls durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, Phenyl-, Naphthyl-, Heteroaryl- oder 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe,

eine C₃₋₇-Cycloalkylgruppe, die in 1-Stellung durch eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonylgruppe substituiert ist,

eine Amino-, C₁₋₅-Alkylamino-, C₅₋₇-Cycloalkylamino- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylaminogruppe, die jeweils am Aminstickstoffatom durch eine Benzoyl- oder Phenylsulfonylgruppe oder durch eine gegebenenfalls im C₁₋₃-Alkylteil durch eine Carboxygruppe substituierte C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkylcarbonylgruppe substituiert sein kann,

eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte 4-bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonyl- oder Cycloalkylen-aminosulfonylgruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituierte Aminosulfonylgruppe,

eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, Aminosulfonyl-, C_{1-3} -Alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe substituierte Phenylgruppe, die zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C_{1-3} -Alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe substituiert sein kann,

eine C_{1-3} -Alkoxy-, Phenyl- C_{1-3} -alkoxy-, Heteroaryloxy- oder Heteroaryloxy- C_{1-3} -alkoxygruppe, in der der Alkoxyteil jeweils in 2- oder 3-Stellung auch durch eine Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di- (C_{1-3} -Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann,

eine C_{3-7} -Cycloalkoxygruppe, wobei die Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung in einer C_{5-7} -Cycloalkoxygruppe durch eine -NH-Gruppe ersetzt sein kann, wobei die -NH-Gruppe

durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe, die in 2- oder 3-Stellung durch eine Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di- (C_{1-3} -Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, durch eine C_{1-3} -Alkylcarbonyl-, Arylcarbonyl- oder Arylsulfonylgruppe oder

durch Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl- oder Di- (C_{1-3} -Alkyl)-aminocarbonylgruppe, in denen jeweils das Sauerstoffatom der Carbonylgruppe durch eine Iminogruppe ersetzt ist, substituiert sein kann,

R_2 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C_{1-3} -Alkyl-, Hydroxy- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe,

R_3 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe,

R₄ ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine Carboxygruppe substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe und

R₅ eine Cyanogruppe oder eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte Amidinogruppe,

insbesondere jedoch, wenn m, n, Ar und R₂ bis R₅ wie vorstehend erwähnt definiert sind, bedeutet

R₁ eine gegebenenfalls durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, Phenyl-, Naphthyl- oder Heteroarylgruppe substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe,

eine C₃₋₇-Cycloalkylgruppe, die in 1-Stellung durch eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonylgruppe substituiert ist,

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonylgruppe,

eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituierte Phenylgruppe,

eine C₁₋₃-Alkoxy-, Phenyl-C₁₋₃-alkoxy-, Heteroaryloxy- oder Heteroaryloxy-C₁₋₃-alkoxygruppe, in der der Alkoxyteil jeweils in 2- oder 3-Stellung auch durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann,

eine C₃₋₇-Cycloalkoxygruppe, wobei die Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung in einer C₅₋₇-Cycloalkoxygruppe durch eine -NH-Gruppe ersetzt sein kann, wobei die -NH-Gruppe durch eine Arylcarbonyl- oder Arylsulfonylgruppe, durch eine C₁₋₃-Alkylcarbonylgruppe, in welcher das Sauerstoffatom der Carbonylgruppe durch eine Iminogruppe ersetzt sein und der Alkanoylteil durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, oder durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die in 2-

oder 3-Stellung durch eine Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di-
(C_{1-3} -Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann,

insbesondere bedeutet

R_1 eine durch eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe
substituierte C_{1-3} -Alkylgruppe,

eine Amino-, C_{1-5} -Alkylamino-, C_{5-7} -Cycloalkylamino- oder Phenyl-
 C_{1-3} -alkylaminogruppe, die jeweils am Aminstickstoffatom durch
eine Benzoyl- oder Phenylsulfonylgruppe oder durch eine gege-
benenfalls im C_{1-3} -Alkylteil durch eine Carboxygruppe substi-
tuierte C_{1-3} -Alkyl- oder C_{1-3} -Alkylcarbonylgruppe substituiert
sein kann,

eine durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte 4- bis 7-glied-
rige Cycloalkyleniminocarbonylgruppe,

eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte 4-
bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminosulfonylgruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen
substituierte Aminosulfonylgruppe,

eine Aminosulfonylphenylgruppe,

eine durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Tri-
fluormethyl-, Aminosulfonyl-, C_{1-3} -Alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe
substituierte Phenylgruppe, die zusätzlich durch ein Fluor-,
Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C_{1-3} -Alkyl-
oder C_{1-3} -Alkoxygruppe substituiert ist,

eine C_{3-7} -Cycloalkoxygruppe, wobei die Methylengruppe in 3- oder
4-Stellung in einer C_{5-7} -Cycloalkoxygruppe durch eine -NH-Gruppe
ersetzt ist, wobei die -NH-Gruppe

durch eine Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl- oder Di-
(C_{1-3} -Alkyl)-aminocarbonylgruppe, in denen jeweils das
Sauerstoffatom der Carbonylgruppe durch eine Iminogruppe
ersetzt ist, substituiert ist.

Unter den vorstehend erwähnten Heteroarylgruppen ist eine ge-
gebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte 5-glied-
rige Heteroarylgruppe, die im heteroaromatischen Teil

eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituier-
te Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituier-
te Iminogruppe und ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stick-
stoffatom,

eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituier-
te Iminogruppe und zwei Stickstoffatome oder

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome
enthält,

oder eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substi-
tuierte 6-gliedrige Heteroarylengruppe, die im heteroaroma-
tischen Teil

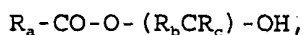
ein oder zwei Stickstoffatome enthält,

zu verstehen.

Außerdem können die bei der Definition der vorstehend erwähn-
ten Resten erwähnten Carboxygruppen durch eine in-vivo in eine
Carboxygruppe überführbare Gruppe oder durch eine unter phy-
siologischen Bedingungen negativ geladene Gruppe ersetzt sein
oder

die bei der Definition der vorstehend erwähnten Resten erwähnten Amino- und Iminogruppen durch einen in vivo abspaltbaren Rest substituiert sein. Derartige Gruppen werden beispielsweise in der WO 98/46576 und von N.M. Nielsen et al. in International Journal of Pharmaceutics 39, 75-85 (1987) beschrieben.

Unter einer in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe ist beispielsweise eine Hydroxymethylgruppe, eine mit einem Alkohol veresterte Carboxygruppe, in der der alkoholische Teil vorzugsweise ein C₁₋₆-Alkanol, ein Phenyl-C_{1,3}-alkanol, ein C_{3,9}-Cycloalkanol, wobei ein C_{5,8}-Cycloalkanol zusätzlich durch ein oder zwei C_{1,3}-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein C_{5,8}-Cycloalkanol, in dem eine Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C_{1,3}-Alkyl-, Phenyl-C_{1,3}-alkyl-, Phenyl-C_{1,3}-alkoxy-carbonyl- oder C_{2,6}-Alkanoylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt ist und der Cycloalkanolteil zusätzlich durch ein oder zwei C_{1,3}-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein C_{4,7}-Cycloalkenol, ein C_{3,5}-Alkenol, ein Phenyl-C_{3,5}-alkenol, ein C_{3,5}-Alkinol oder Phenyl-C_{3,5}-alkinol mit der Maßgabe, daß keine Bindung an das Sauerstoffatom von einem Kohlenstoffatom ausgeht, welches eine Doppel- oder Dreifachbindung trägt, ein C_{3,8}-Cycloalkyl-C_{1,3}-alkanol, ein Bicycloalkanol mit insgesamt 8 bis 10 Kohlenstoffatomen, das im Bicycloalkylteil zusätzlich durch eine oder zwei C_{1,3}-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein 1,3-Dihydro-3-oxo-1-isobenzfuranol oder ein Alkohol der Formel



in dem

R_a eine C₁₋₈-Alkyl-, C_{5,7}-Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phenyl-C_{1,3}-alkylgruppe, -

R_b ein Wasserstoffatom, eine C_{1,3}-Alkyl-, C_{5,7}-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe und

R_c ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe darstellen,

unter einer unter physiologischen Bedingungen negativ geladenen Gruppe wie eine Tetrazol-5-yl-, Phenylcarbonylaminocarbonyl-, Trifluormethylcarbonylaminocarbonyl-, C₁₋₆-Alkylsulfonylamino-, Phenylsulfonylamino-, Benzylsulfonylamino-, Trifluormethylsulfonylamino-, C₁₋₆-Alkylsulfonylaminocarbonyl-, Phenylsulfonylaminocarbonyl-, Benzylsulfonylaminocarbonyl- oder Perfluor-C₁₋₆-alkylsulfonylaminocarbonylgruppe

und unter einem von einer Imino- oder Aminogruppe in-vivo abspaltbaren Rest beispielsweise eine Hydroxygruppe, eine Acylgruppe wie eine gegebenenfalls durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, durch C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppen mono- oder disubstituierte Benzoylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine Pyridinoylgruppe oder eine C₁₋₁₆-Alkanoylgruppe wie die Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butanoyl-, Pentanoyl- oder Hexanoylgruppe, eine 3,3,3-Trichlorpropionyl- oder Allyloxycarbonylgruppe, eine C₁₋₁₆-Alkoxycarbonyl- oder C₁₋₁₆-Alkylcarbonyloxygruppe, in denen Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluor- oder Chloratome ersetzt sein können, wie die Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Butoxycarbonyl-, tert. Butoxycarbonyl-, Pentoxycarbonyl-, Hexoxycarbonyl-, Octyloxycarbonyl-, Nonyloxycarbonyl-, Decyloxycarbonyl-, Undecyloxycarbonyl-, Dodecyloxycarbonyl-, Hexadecyloxycarbonyl-, Methylcarbonyloxy-, Ethylcarbonyloxy-, 2,2,2-Trichlorethylcarbonyloxy-, Propylcarbonyloxy-, Isopropylcarbonyloxy-, Butylcarbonyloxy-, tert. Butylcarbonyloxy-, Pentylcarbonyloxy-, Hexylcarbonyloxy-, Octylcarbonyloxy-, Nonylcarbonyloxy-, Decylcarbonyloxy-, Undecylcarbonyloxy-, Dodecylcarbonyloxy- oder Hexadecylcarbonyloxygruppe, eine Phenyl-C₁₋₆-alkoxycarbonylgruppe wie die Benzyloxycarbonyl-, Phenylethoxycarbonyl- oder Phenylpropoxycarbonylgruppe, eine 3-Amino-propionylgruppe, in der die Aminogruppe durch C₁₋₆-Alkyl- oder C₃₋₇-Cycloalkylgruppen mono- oder disubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine C₁₋₃-Alkylsulfonyl-

C₂₋₄-alkoxycarbonyl-, C₁₋₃-Alkoxy-C₂₋₄-alkoxy-C₂₋₄-alkoxycarbonyl-, R_a-CO-O-(R_bCR_c)-O-CO-, C₁₋₆-Alkyl-CO-NH-(R_dCR_e)-O-CO- oder C₁₋₆-Alkyl-CO-O-(R_dCR_e)-(R_dCR_e)-O-CO-Gruppe, in denen R_a bis R_c wie vorstehend erwähnt definiert sind,

R_d und R_e, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome oder C₁₋₃-Alkylgruppen darstellen,

zu verstehen.

Desweiteren schließen die bei der Definition der vorstehend erwähnten gesättigten Alkyl- und Alkoxyteile, die mehr als 2 Kohlenstoffatome enthalten, auch deren verzweigte Isomere wie beispielsweise die Isopropyl-, tert. Butyl-, Isobutylgruppe etc. ein.

Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

einer der Reste m oder n die Zahl 0 und der andere Reste m oder n die Zahl 1,

Ar eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Hydroxy-, Methoxy- oder Benzyloxygruppe substituierte Phenylengruppe, welche durch eine weitere Methylgruppe substituiert sein kann,

R₁ eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, Aminosulfonyl-, C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituierte Phenylgruppe, die zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert sein kann,

eine durch eine Dimethylamino-, Pyrrolidino- oder Imidazolylgruppe substituierte Methylgruppe, wobei der Imidazolylteil durch eine Methylgruppe substituiert sein kann,

eine Amino-, C₁₋₅-Alkylamino-, Cyclopentylamino- oder Benzylaminogruppe, die am Aminstickstoffatom durch eine Carboxy-C₁₋₂-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₂-alkyl-, Carboxy-C₁₋₂-alkyl-carbonyl- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₂-alkyl-carbonylgruppe substituiert sein kann,

eine Benzoylamino- oder Phenylsulfonylaminogruppe,

eine Cyclopropylgruppe, die in 1-Stellung durch eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonylgruppe substituiert ist,

eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Pyrrolidinocarbonyl-, Piperidinocarbonyl-, Pyrrolidinosulfonyl- oder Piperidinosulfonylgruppe,

eine C₁₋₃-Alkoxygruppe, in der der Alkoxyteil jeweils in 2- oder 3-Stellung durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann,

eine Phenyl-C₁₋₃-alkoxy- oder Pyridinyloxygruppe,

eine C₅₋₇-Cycloalkoxygruppe, in der die Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung durch eine -NH-Gruppe ersetzt sein kann, wobei die -NH-Gruppe

durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder C₂₋₃-Alkanoylgruppe,

durch eine C₂₋₃-Alkanoyl- oder Aminocarbonylgruppe, in der jeweils das Sauerstoffatom der Carbonylgruppe durch eine Iminogruppe ersetzt ist, substituiert sein kann,

R₂ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Methyl-, Hydroxy- oder Methoxygruppe,

R₃ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,

R₄ ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe substituierte Methyl- oder Ethylgruppe und

R₅ eine Cyanogruppe oder eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₆-Alkoxy-carbonyl- oder Benzoylgruppe substituierte Amidinogruppe bedeuten,

deren Isomere und deren Salze.

Besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I, sind diejenigen, in denen

einer der Reste m oder n die Zahl 0 und der andere Reste m oder n die Zahl 1,

Ar eine gegebenenfalls durch eine Methyl-, Hydroxy-, Methoxy- oder Benzyloxygruppe substituierte Phenylengruppe,

R₁ eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, Aminosulfonyl-, C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituierte Phenylgruppe, die zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert sein kann,

eine Cyclopropylgruppe, die in 1-Stellung durch eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonylgruppe substituiert ist, oder eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonylgruppe,

eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Pyrrolidinocarbonyl-, Piperidinocarbonyl- oder Pyrrolidinosulfonylgruppe,

R₂ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine Methylgruppe,

R₃ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,

R₄ ein Wasserstoffatom oder eine durch eine Carboxy-, Methoxycarbonyl- oder Ethoxycarbonylgruppe substituierte Methyl- oder Ethylgruppe und

R₅ eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₆-Alkoxycarbonyl- oder Benzoylgruppe substituierte Amidinogruppe bedeuten,

deren Isomere und deren Salze.

Beispielsweise seien folgende bevorzugte Verbindungen erwähnt:

(a) 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid,

(b) 2-(2-Benzylloxy-5-carbamimidoyl-phenyl)-N-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid,

(c) 2-(2-Hydroxy-5-carbamimidoyl-phenyl)-N-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid,

(d) 2-(2-Hydroxy-5-carbamimidoyl-phenyl)-N-(2-carboxy-ethyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid,

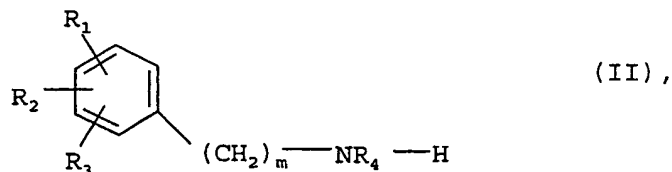
(e) 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(piperidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid und

(f) 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(2-aminosulfonyl-phenyl)-phenyl]-acetamid,

in denen die Amidinogruppe zusätzlich durch eine C₁₋₆-Alkoxy-carbonyl- oder Benzoylgruppe substituiert sein kann, und deren Salze.

Erfindungsgemäß erhält man die Verbindungen der allgemeinen Formel I nach an sich bekannten Verfahren, beispielsweise nach folgenden Verfahren:

a) Acylierung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_1 bis R_4 und m wie eingangs erwähnt definiert sind, mit einer Carbonsäure der allgemeinen Formel



in der

Ar , R_5 und n wie eingangs erwähnt definiert sind, oder mit deren reaktionsfähigen Derivaten.

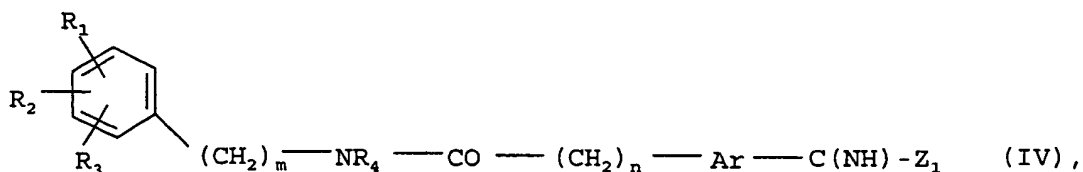
Die Acylierung wird zweckmäßigerweise mit einem entsprechenden Halogenid oder Anhydrid in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol, Toluol, Acetonitril oder Sulfolan gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder organischen Base bei Temperaturen zwischen -20 und 200°C , vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 160°C , durchgeführt.

Die Acylierung kann jedoch auch mit der freien Säure gegebenenfalls in Gegenwart eines die Säure aktivierenden Mittels oder eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Chlorwasserstoff, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodi-

imid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benztriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder N,N'-Thionyl-diimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, bei Temperaturen zwischen -20 und 200°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 160°C, durchgeführt werden.

b) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₅ eine Amidinogruppe, die durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann:

Umsetzung einer gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildeten Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R₁ bis R₄, Ar und n wie eingangs erwähnt definiert sind und Z₁ eine Alkoxy- oder Aralkoxygruppe wie die Methoxy-, Ethoxy-, n-Propoxy-, Isopropoxy- oder Benzyloxygruppe oder eine Alkylthio- oder Aralkylthiogruppe wie die Methylthio-, Ethylthio-, n-Propylthio- oder Benzylthiogruppe darstellt, mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der

R₆ und R₇, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe bedeuten, oder mit dessen Salzen.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Tetrahydrofuran oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Tempe-

raturen zwischen 0 und 80°C, mit einem Amin der allgemeinen Formel V oder mit einem entsprechenden Säureadditionssalz wie beispielsweise Ammoniumcarbonat oder Ammoniumacetat durchgeführt.

Eine Verbindung der allgemeinen Formel IV erhält man beispielsweise durch Umsetzung einer entsprechenden Cyanoverbindung mit einem entsprechenden Alkohol wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol oder Benzylalkohol in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder durch Umsetzung eines entsprechenden Amids mit einem Trialkyloxoniumsalz wie Triethyloxonium-tetrafluorborat in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei 20°C, oder eines entsprechenden Nitrils mit Schwefelwasserstoff zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Pyridin oder Dimethylformamid und in Gegenwart einer Base wie Triethylamin und anschließender Alkylierung des gebildeten Thioamids mit einem entsprechenden Alkyl- oder Aralkylhalogenid.

Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Iminogruppe enthält, so kann diese anschließend mit einem entsprechenden Acylderivat in eine entsprechende Acylverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden und/oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine veresterte Carboxygruppe enthält, so kann diese mittels Hydrolyse in eine entsprechende Carbonsäure der allgemeinen Formel I übergeführt werden und/oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxygruppe enthält, so kann diese anschließend mittels Veresterung in einen entsprechenden Ester übergeführt werden.

Die anschließende Acylierung wird zweckmäßigerweise mit einem entsprechenden Halogenid oder Anhydrid in einem Lösungsmittel

wie Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol, Toluol, Acetonitril oder Sulfolan gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder organischen Base bei Temperaturen zwischen -20 und 200°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 160°C, durchgeführt. Diese kann jedoch auch mit der freien Säure gegebenenfalls in Gegenwart eines die Säure aktivierenden Mittels oder eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorosilan, Chlorwasserstoff, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphor-pentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benzotriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder N,N'-Thionyl-diimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, bei Temperaturen zwischen -20 und 200°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 160°C, durchgeführt werden.

Die nachträgliche Hydrolyse wird zweckmäßigerweise entweder in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Trichloressigsäure, Trifluoressigsäure oder deren Gemischen oder in Gegenwart einer Base wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Methanol, Wasser/Ethanol, Wasser/Isopropanol, Methanol, Ethanol, Wasser/Tetrahydrofuran oder Wasser/Dioxan und die anschließende Decarboxylierung in Gegenwart einer Säure wie vorstehend beschrieben bei Temperaturen zwischen -10 und 120°C, z.B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

Die nachträgliche Veresterung wird mit einem entsprechenden Alkohol zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan, vorzugsweise jedoch in einem Überschuß des eingesetzten Alkohols, gegebenenfalls in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder in

Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Salzsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Carbonyldiimidazol- oder N,N'-Thionyl-diimidazol, Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff oder Triphenylphosphin/Azodicarbonsäurediethylester gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Kaliumcarbonat, N-Ethyl-diisopropylamin oder N,N-Dimethylamino-pyridin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, oder mit einem entsprechenden Halogenid in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder Aceton gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie Natrium- oder Kaliumiodid und vorzugsweise in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat oder in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin, welche gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, oder gegebenenfalls in Gegenwart von Silbercarbonat oder Silberoxid bei Temperaturen zwischen -30 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 80°C, durchgeführt.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Carboxy-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die Methoxy-, Benzyloxy-, Trimethylsilyl-, Acetyl-, Benzoyl-, tert. Butyl-, Trityl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe,

als Schutzreste für eine Carboxylgruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert. Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe und

als Schutzrest für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Acetyl-, Trifluoracetyl-, Benzoyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe in Betracht.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wäßrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder mittels Etherspaltung, z.B. in Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C.

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

Die Abspaltung einer Methoxybenzylgruppe kann auch in Gegenwart eines Oxidationsmittels wie Cer(IV)ammoniumnitrat in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Acetonitril oder Acetonitril/Wasser bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, erfolgen.

Die Abspaltung einer Methoxy erfolgt zweckmäßigerweise in Gegenwart Bortribromid in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid bei Temperaturen zwischen -35 und -25°C.

Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

Die Abspaltung eines tert. Butyl- oder tert. Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan oder Ether.

Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.

Die Abspaltung eines Allyloxycarbonylrestes erfolgt durch Behandlung mit einer katalytischen Menge Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0) vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran und vorzugsweise in Gegenwart eines Überschusses von einer Base wie Morpholin oder 1,3-Dimedon bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur und unter Inertgas, oder durch Behandlung mit einer katalytischen Menge von Tris-(triphenylphosphin)-rhodium(I)-chlorid in einem Lösungsmittel wie wässrigem Ethanol und gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie 1,4-Diazabicyclo-[2.2.2]octan bei Temperaturen zwischen 20 und 70°C.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II bis V, welche teilweise literaturbekannt sind, erhält man nach literaturbekannten Verfahren, desweiteren wird ihre Herstellung in den Beispielen beschrieben.

Die Chemie der Verbindungen der allgemeinen Formel II wird beispielsweise von Schröter in Stickstoffverbindungen II, Seiten 341-730, Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl), 4. Auflage, Verlag Thieme, Stuttgart 1957, und die der allge-

meinen Formel III von J.F. Hartwig in Angew. Chem. 110, 2154-2157 (1998) beschrieben.

Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden.

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Apfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver

Acylrest in Amiden beispielsweise der (+)- oder (-)-Menthyl-oxycarbonylrest in Betracht.

Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine Carboxygruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren Salze wertvolle Eigenschaften auf. So stellen die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R₅ eine Cyanogruppe darstellt, wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der übrigen Verbindungen der allgemeinen Formel I dar, und die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R₅ eine der eingangs erwähnten Amidinogruppen darstellt, sowie deren Tautomeren, deren Stereoisomeren und deren physiologisch verträglichen Salze weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine antithrombotische Wirkung, welche vorzugsweise auf einer Thrombin oder Faktor Xa beeinflussenden Wirkung beruht, beispielsweise auf einer thrombinhemmenden oder Faktor Xa-hemmenden Wirkung, auf einer die aPTT-Zeit verlängernden Wirkung und auf einer Hemmwirkung auf verwandte Serinproteasen wie z. B. Trypsin, Urokinase Faktor VIIa, Faktor IX, Faktor XI und Faktor XII.

Beispielsweise wurden die Verbindungen

A = 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid,

B = 2-(2-Benzoyloxy-5-carbamimidoyl-phenyl)-N-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid,

C = 2-(2-Hydroxy-5-carbamimidoyl-phenyl)-N-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid,

D = 2-(2-Hydroxy-5-carbamimidoyl-phenyl)-N-(2-carboxy-ethyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid

E = 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(piperidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid und

F = 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(2-aminosulfonyl-phenyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid,

auf ihre Wirkung auf die Hemmung des Faktors Xa wie folgt untersucht:

Methodik: Enzymkinetische Messung mit chromogenem Substrat. Die durch humanen Faktor Xa aus dem farblosen chromogenen Substrat freigesetzte Menge anp-Nitroanilin (pNA) wird photometrisch bei 405 nm bestimmt. Sie ist proportional der Aktivität des eingesetzten Enzyms. Die Hemmung der Enzymaktivität durch die Testsubstanz (bezogen auf die Lösungsmittelkontrolle) wird bei verschiedenen Testsubstanz-Konzentrationen ermittelt und hieraus die IC_{50} berechnet als dieje-

nige Konzentration, die den eingesetzten Faktor Xa um 50 % hemmt.

Material:

Tris(hydroxymethyl)-aminomethan-Puffer (100 mMol) und Natriumchlorid (150 mMol), pH 8.0

Faktor Xa (Roche), Spez. Aktivität: 10 U/0.5 ml, Endkonzentration: 0.175 U/ml pro Reaktionsansatz

Substrat Chromozym X (Roche), Endkonzentration: 200 μ Mol/l pro Reaktionsansatz

Testsubstanz: Endkonzentration 100, 30, 10, 3, 1, 0.3, 0.1, 0.03, 0.01, 0.003, 0.001 μ Mol/l

Durchführung: 10 μ l einer 23.5-fach konzentrierteren Ausgangslösung der Testsubstanz bzw. Lösungsmittel (Kontrolle), 175 μ l Tris(hydroxymethyl)-aminomethan-Puffer und 25 μ l Faktor Xa-Gebrauchslösung von 1.65 U/ml werden 10 Minuten bei 37°C inkubiert. Nach Zugabe von 25 μ l Chromozym X-Gebrauchslösung (1.88 μ Mol/l) wird die Probe im Photometer (SpectraMax 250) bei 405 nm für 150 Sekunden bei 37°C gemessen.

Auswertung:

1. Ermittlung der maximalen Zunahme (Δ OD/Minuten) über 3 Messpunkte.
2. Ermittlung der %-Hemmung bezogen auf die Lösungsmittelkontrolle.
3. Erstellen einer Dosiswirkungskurve (%-Hemmung vs Substanzkonzentration).

4. Ermittlung der IC_{50} durch Interpolation des X-Wertes (Substanzkonzentration) der Dosiswirkungskurve bei $Y = 50\%$ Hemmung.

Die nachfolgende Tabelle enthält die gefundenen Werte:

Substanz	Hemmung des Faktors Xa (IC_{50} in μM)
A	0.030
B	0.680
C	0.120
D	0.850
E	0.085
F	0.260

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen sind gut verträglich, da bei therapeutischen Dosen keine toxischen Nebenwirkungen beobachtet werden konnten.

Aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die neuen Verbindungen und deren physiologisch verträglichen Salze zur Vorbeugung und Behandlung venöser und arterieller thrombotischer Erkrankungen, wie zum Beispiel der Behandlung von tiefen Beinvenen-Thrombosen, der Verhinderung von Reocclusionen nach Bypass-Operationen oder Angioplastie (PT(C)A), sowie der Occlusion bei peripheren arteriellen Erkrankungen wie Lungenembolie, der disseminierten intravaskulären Gerinnung, der Prophylaxe der Koronarthrombose, der Prophylaxe des Schlaganfalls und der Verhinderung der Occlusion von Shunts. Zusätzlich sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur antithrombotischen Unterstützung bei einer thrombolytischen Behandlung, wie zum Beispiel mit rt-PA oder Streptokinase, zur Verhinderung der Langzeitrestenose nach PT(C)A, zur Verhinderung der Metastasierung und des Wachstums von koagulationsabhängigen Tumoren und von fibrinabhängigen Entzündungsprozessen, z.B. bei der Behandlung der pulmonaren Fibrosis, geeignet.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser Gabe 0,1 bis 30 mg/kg, vorzugsweise 0,3 bis 10 mg/kg, und bei oraler Gabe 0,1 bis 50 mg/kg, vorzugsweise 0,3 bis 30 mg/kg, jeweils 1 bis 4 x täglich. Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen oder Zäpfchen einarbeiten.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Beispiel 1

2-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-N-[2-chlor-5-(1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-cyclopropyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid

a. 1-(4-Chlor-3-nitro-phenyl)-cyclopropancarbonsäure

350 ml rauchende Salpetersäure werden bei -25 bis -30°C portionsweise mit 50.0 g (0.21 Mol) 1-(4-Chlor-phenyl)-cyclopropancarbonsäure versetzt. Nach beendeter Zugabe wird noch 15 Minuten bei -25°C gerührt und anschließend auf Eis gegossen. Die ausgefallene Substanz wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 58.5 g (95 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.43 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9.5:0.5)

b. 5-[1-(Pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-cyclopropyl]-2-chlor-nitrobenzol

2.4 g (0.01 Mol) 1-(4-Chlor-3-nitro-phenyl)-cyclopropancarbonsäure werden in 25 ml Tetrahydrofuran gelöst und nach Zugabe von 3.2 g (0.01 Mol) O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluorborat, 1.1 ml (0.01 Mol) N-Methyl-morpholin und 1.0 ml (0.012 Mol) Pyrrolidin 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Solvens wird abdestilliert, der Rückstand auf Eiswasser gegossen, mit Ammoniak alkalisch gestellt und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet und eingedampft.

Ausbeute: 2.5 g (85 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.18 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1:1)

c. 5-[1-(Pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-cyclopropyl]-2-chlor-anilin

1.8 g (8.14 mMol) 5-[1-(Pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-cyclopropyl]-2-chlor-nitrobenzol werden in 30 ml Essigester und 30 ml Ethanol gelöst und nach Zugabe von 0.8 g Palladium auf Aktivkohle (10%ig) 3 Stunden bei Raumtemperatur mit Wasserstoff hydriert. Anschließend wird vom Katalysator abfiltriert und eingedampft.

- 27 -

Ausbeute: 2.0 g (92.8 % der Theorie),
R_f-Wert: 0.24 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester/Ammoniak = 1:1:0.01)
C₁₄H₁₇ClN₂O (264.75)
Massenspektrum: M⁺ = 264/6 (Cl)

d. 2-(3-Cyano-phenyl)-N-[2-chlor-5-(1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-cyclopropyl)-phenyl]-acetamid

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 5-[1-(Pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-cyclopropyl]-2-chlor-anilin, O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluorborat, N-Methyl-morpholin und 3-Cyanophenylessigsäure in Dimethylformamid.

Ausbeute: 43 % der Theorie,
R_f-Wert: 0.21 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1:2)

e. 2-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-N-[2-chlor-5-(1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-cyclopropyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid
400 mg (0.1 mMol) 2-(3-Cyano-phenyl)-N-[2-chlor-5-(1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-cyclopropyl)-phenyl]-acetamid werden in 60 ml gesättigter ethanolischer Salzsäure gelöst und 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Solvens wird abdestilliert, der Rückstand in 50 ml absolutem Ethanol gelöst und mit 1.5 g (15.6 mMol) Ammoniumcarbonat versetzt. Nach 22 Stunden bei Raumtemperatur wird zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Methylenchlorid/Methanol/Eisessig (9:1:0.01) eluiert wird.

Ausbeute: 50 mg (11 % der Theorie),
R_f-Wert: 0.59 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 4:1:0.01)
C₂₃H₂₅ClN₄O₂ x HCl (424.94/461.4)
Massenspektrum: (M+H)⁺ = 425/7 (Cl)

Beispiel 23-Carbamimidoyl-N-[3-(1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-cyclopropyl)-benzyl]-benzamid-hydrochlorida. 1-(3-Brom-phenyl)-1-cyclopropan-nitril

25 g (0.13 Mol) 3-Brom-benzylcyanid werden in 32 ml (0.38 Mol) 1-Brom-2-chlor-ethan aufgenommen und mit 0.6 g (2.6 mMol) Benzyltriethylammoniumchlorid versetzt. Anschließend wird eine Lösung von 105.8 g (2.65 Mol) Natriumhydroxid in 106 ml Wasser bei 10 bis 25°C zugetropft. Nach 20 Stunden bei 55°C wird die Reaktionslösung auf Eiswasser gegossen und mit Essigester extrahiert. Die organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird mit Petrolether verrieben, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 19.3 g (68 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.69 (Petrolether/Essigester = 4:1)

b. 1-(3-Brom-phenyl)-cyclopropan-carbonsäure

7.6 g (0.135 Mol) Kaliumhydroxid werden in 60 ml Ethylenglykol gelöst, portionsweise mit 10.0 g (0.045 Mol) 1-(3-Brom-phenyl)-1-cyclopropan-nitril versetzt und nach Zugabe von 30 ml Wasser 4.5 Stunden auf 140°C erhitzt. Nach Abkühlung wird auf 600 ml Eiswasser gegossen und mit Ether extrahiert. Die wässrige Phase wird auf Eis/konz. Salzsäure gegossen, das ausgefallene Produkt abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 10.1 g (93 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.85 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester/Eisessig = 1:1:0.01)

c. 3-[1-(Pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-cyclopropyl]-brom-benzol

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 1-(3-Brom-phenyl)-cyclopropan-carbonsäure, Pyrrolidin, O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluorborat und N-Methyl-morpholin in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 98 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.55 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester/Eisessig = 1:1:0.01)

d. 3-[1-(Pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-cyclopropyl]-benzonitril
6 g (20.4 mMol) 3-[1-(Pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-cyclopropyl]-brom-benzol werden in 25 ml Dimethylformamid gelöst und nach Zugabe von 2.7 g (30.6 mMol) Kupfer-I-cyanid, 0.3 g (0.216 mMol) Tetrakis-triphenylphosphin-palladium-(0) und 5 g Aluminiumoxid 30 Stunden bei 140°C gerührt. Das unlösliche Material wird abfiltriert und die Lösung eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Cyclohexan/Essigester (1:2) eluiert wird.

Ausbeute: 1.8 g (36 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.32 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester/Eisessig = 1:1:0.01)

e. 3-[1-(Pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-cyclopropyl]-benzylamin
1.8 g (7.5 mMol) 3-[1-(Pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-cyclopropyl]-benzonitril werden in 50 ml methanolischem Ammoniak unter Zugabe von 300 mg Raney-Nickel 3 Stunden bei 70°C mit Wasserstoff hydriert. Anschließend wird vom Katalysator abfiltriert und eingedampft.

Ausbeute: 1.8 g (98 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.94 (Kieselgel; Methylenchlorid /Methanol/Ammoniak = 4:1:0.01)

f. 3-Cyano-N-[3-(1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-cyclopropyl)-benzyl]-benzamid

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 3-[1-(Pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-cyclopropyl]-benzylamin, 3-Cyanobenzoesäure, O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluorborat und N-Methyl-morpholin in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 96 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.56 (Kieselgel; Essigester/Ethanol = 9:1)

g. 3-Carbamimidoyl-N-[3-(1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-cyclopropyl)-benzyl]-benzamid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 3-Cyano-N-[3-(1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-cyclopropyl)-benzyl]-benzamid und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 58 % der Theorie,

R_F-Wert: 0.19 (Reversed Phase RP 8; 5%ige Natriumchlorid-Lösung/Methanol = 1:1)

C₂₃H₂₆N₄O₂ x HCl (390.48/426.95)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 391

(M-H+HCl)⁻ = 425/7 (Cl)

Analog Beispiel 2 werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 3-Carbamimidoyl-N-[4-(1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-cyclopropyl)-benzyl]-benzamid-hydrochlorid

Ausbeute: 68 % der Theorie,

C₂₃H₂₆N₄O₂ x HCl (390.48/426.95)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 391

(M+2H)⁺⁺ = 196

(2) 5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzyl]-benzamid-hydrochlorid

Ausbeute: 34% der Theorie,

R_F-Wert: 0.1 (Reversed Phase RP8; 5%ige Kochsalzlösung/Methanol = 1:1)

C₂₁H₂₄N₄O₃ x HCl (380.46/416.91)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 381

(M-H)⁻ = 379

Beispiel 3

2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[2-methyl-5-(1-(pyrrolidin-1-carbonyl)-cyclopropyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid

a. 5-Cyano-2-methoxy-phenylessigsäure

Hergestellt analog Beispiel 2d aus 5-Brom-2-methoxy-phenylessigsäure, Kupfer-I-cyanid, Tetrakis-triphenylphosphin-palladium-(0) und Aluminiumoxid in Dimethylformamid.

Ausbeute: 37 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.26 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester/Eisessig = 1:1:0.01)

b. 2-(5-Cyano-2-methoxy-phenyl)-N-[2-methyl-5-(1-(pyrrolidin-1-carbonyl)-cyclopropyl)-phenyl]-acetamid

0.6 g (3.3 mMol) 5-Cyano-2-methoxy-phenylessigsäure werden in 10 ml Dimethylformamid gelöst und nach Zugabe von 0.5 g (3.3 mMol) N,N-Carbonyldiimidazol 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 0.8 g (3.3 mMol) 5-(Pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-cyclopropyl-2-methyl-anilin zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 4 Stunden bei 80°C gerührt, auf Raumtemperatur abgekühlt, mit Eiswasser versetzt, mit Ammoniak alkalisch gestellt und mehrfach mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Cyclohexan/Essigester (7:3) eluiert wird.

Ausbeute: 73 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel; Essigester)

c. 2-(5-Cyano-2-hydroxy-phenyl)-N-[2-methyl-5-(1-(pyrrolidin-1-carbonyl)-cyclopropyl)-phenyl]-acetamid

0.7 g (1.67 mMol) 2-(5-Cyano-2-methoxy-phenyl)-N-[2-methyl-5-(1-(pyrrolidin-1-carbonyl)-cyclopropyl)-phenyl]-acetamid werden in 35 ml Methylenchlorid gelöst und bei -35 bis -25°C tropfenweise mit 10 ml einer 1-molaren Lösung von Bortribromid in Methylenchlorid (10 mMol) versetzt. Nach 1-stündigem Rühren bei 20°C wird zunächst mit Eis versetzt, anschließend werden

- 32 -

20 ml 2N Salzsäure zugegeben. Die wäßrige Phase wird mehrfach mit Methylenchlorid extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Methylenchlorid/-Ethanol (100:1) eluiert wird.

Ausbeute: 81 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.14 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 49:1)

d. 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[2-methyl-5-(1-(pyrrolidin-1-carbonyl)-cyclopropyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid
Hergestellt analog Beispiel 1e aus 2-(5-Cyano-2-hydroxy-phenyl)-N-[2-methyl-5-(1-(pyrrolidin-1-carbonyl)-cyclopropyl)-phenyl]-acetamid, und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 80 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.39 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/Eisessig = 4:1:0.01)

C₂₄H₂₈N₄O₃ x HCl (420.51/456.98)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 421

(M+Cl)⁺ = 455/7 (Cl)

Analog Beispiel 3 wird folgende Verbindung hergestellt:

(1) 2-(5-Carbamimidoyl-2-methoxy-phenyl)-N-[2-methyl-5-(1-(pyrrolidin-1-carbonyl)-cyclopropyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid

Ausbeute: 92 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.33 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/Eisessig = 4:1:0.01)

C₂₅H₃₀N₄O₃ x HCl (434.55/471.01)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 435

Beispiel 42-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorida. 2-(5-Cyano-2-methoxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid

0.4 g (2 mMol) 3-Methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-anilin werden in 15 ml Tetrahydrofuran gelöst und nach Zugabe von 0.3 ml (2 mMol) Triethylamin und 0.4 g (2 mMol) 5-Cyano-3-methoxy-phenylessigsäurechlorid 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird mit Wasser versetzt, mit Ammoniak alkalisch gestellt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit 1N Salzsäure gewaschen, getrocknet und eingedampft.

Ausbeute: 0.45 g (59 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.18 (Kieselgel; Essigester)

b. 2-(5-Carbamimidoyl-2-methoxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 2-(5-Cyano-2-methoxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 36 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.33 (Reversed Phase RP 8; 5%ige Natriumchlorid-Lösung/Methanol = 1:1)

C₂₂H₂₆N₄O₃ x HCl (394.48/430.94)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 395

(M-H+HCl)⁻ = 429

c. 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 3c aus 2-(5-Carbamimidoyl-2-methoxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid und Bortribromid in Dichlormethan.

Ausbeute: 19 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.38 (Reversed Phase RP 8; 5%ige Natriumchlorid-Lösung/Methanol = 1:1)

C₂₁H₂₄N₄O₃ x HCl (380.45/416.91)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 381

(M-H)⁻ = 379

Analog Beispiel 4 werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 2-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid

Ausbeute: 12 % der Theorie,

C₂₁H₂₄N₄O₂ x HCl (364.45/400.92)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 365

(2) 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-methyl-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid

Ausbeute: 99 % der Theorie,

C₂₂H₂₆N₄O₃ x HCl (394.48/430.94)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 395

(M-H)⁻ = 393

(3) 2-(5-Carbamimidoyl-2-benzyloxy-phenyl)-N-methyl-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid

Ausbeute: 90 % der Theorie,

C₂₉H₃₂N₄O₃ x HCl (484.60/521.06)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 485

(M-H+HCl)⁻ = 519/21 (Cl)

(4) 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(N-(3-ethoxycarbonyl-propionyl)-N-cyclopentyl-amino)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid

Ausbeute: 74% der Theorie,

C₂₇H₃₄N₄O₅ x HCl (494.61/531.06)

R_f-Wert: 0.36 (Reversed Phase RP8; 5%ige Kochsalzlösung/Methanol = 4:6)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 495

- 35 -

 $(M+Cl)^+ = 529/531 \text{ (Cl)}$ $(M-H)^+ = 493$

(5) 2-(5-Carbamimidoyl-2-benzyloxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(N-(3-ethoxycarbonyl-propionyl-N-(2-methyl-propyl)-amino)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid

Ausbeute: 74% der Theorie,

R_f -Wert: 0.21 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1)

$C_{33}H_{40}N_4O_5 \times HCl$ (572.71/609.18)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 573$

$(M-H)^+ = 571$

(6) 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(N-(3-ethoxycarbonyl-propionyl)-N-(2-methyl-propyl)-amino)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid

Ausbeute: 100% der Theorie,

R_f -Wert: 0.33 (Reversed Phase RP8; 5%ige Kochsalzlösung/Methanol = 4:6)

$C_{26}H_{34}N_4O_5 \times HCl$ (482.58/519.05)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 483$

$(M-H)^+ = 481$

$(M+Cl)^+ = 517/519 \text{ (Cl)}$

(7) 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(N-ethoxycarbonylacetyl-N-cyclopentyl-amino)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid

(8) 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-sulfonyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid

Beispiel 5

2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[2,5-dimethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid

a. 2,5-Dimethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-brombenzol

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 4-Brom-3,5-dimethyl-benzoesäure, Pyrrolidin, O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluorborat und Triethylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 63 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.45 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

b. 2,5-Dimethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzylanilin

2.3 g (0.01 Mol) 2,5-Dimethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-brombenzol und 1.3 g (0.012 Mol) Benzylamin werden in 25 ml Toluol gelöst und nach Zugabe von 4.6 g Cäsiumcarbonat, 100 mg Palladium-II-acetat und 200 mg 2,2'-Bis(-diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl 7 Stunden unter Argonatmosphäre bei 100°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird mit Eiswasser verdünnt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Methylenchlorid/Ethanol (50:1 und 25:1) eluiert wird.

Ausbeute: 60 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)

c. 2,5-Dimethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-anilin

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 2,5-Dimethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzylanilin und Palladium auf Aktivkohle in Methanol.

Ausbeute: 94 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 1:1)

d. 2-Benzyl-oxy-5-brom-phenyl-essigsäure

Eine Lösung von 12.4 g (0.053 Mol) 2-Hydroxy-5-brom-phenyl-essigsäure in 125 ml Dimethylformamid wird mit 14 g (0.125 Mol) Kalium-tert.butylat versetzt. Nach 15 Minuten bei Raumtemperatur werden 18.5 g (0.108 Mol) Benzylbromid zugegeben. Die Reaktionslösung wird 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, auf Eiswasser gegossen und mit Essigester extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Ethanol gelöst und nach Zusatz von 50 ml 2N Natronlauge 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Solvens wird abdestilliert, der Rückstand wird mit 2N Salzsäure auf pH 4 gestellt. Nach Extraktion mit Essigester werden die organischen Phasen getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Petrolether/Essigester (8:2) eluiert.

Ausbeute: 6.7 g (38 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 1:1)

e. 2-Benzyl-oxy-5-cyano-phenyl-essigsäure

Hergestellt analog Beispiel 2d aus 2-Benzyl-oxy-5-brom-phenyl-essigsäure, Kupfer-I-cyanid, Tetrakis-triphenylphosphin-palladium-(0) und Aluminiumoxid in Dimethylformamid.

Ausbeute: 26 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.45 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

f. 2-(5-Cyano-2-benzyl-oxy-phenyl)-N-[2,5-dimethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-Benzyl-oxy-5-cyano-phenyl-essigsäure, 2,5-Dimethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-anilin, O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-tetrafluorborat und N-Methylmorpholin in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 44 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.75 (Kieselgel; Essigester/Ethanol = 9:1)

g. 2-(5-Carbamimidoyl-2-benzyloxy-phenyl)-N-[2,5-dimethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 2-(5-Cyano-2-benzyloxy-phenyl)-N-[2,5-dimethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 86 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.20 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol/Eisessig = 8:2:0.01)

h. 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[2,5-dimethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid

355 mg (0.68 mMol) 2-(5-Carbamimidoyl-2-benzyloxy-phenyl)-N-[2,5-dimethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid werden in 40 ml Methanol gelöst und nach Zugabe von 250 mg Palladium auf Aktivkohle 15 Minuten mit Wasserstoff hydriert. Anschließend wird vom Katalysator abfiltriert und eingedampft.

Ausbeute: 145 mg (49 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.10 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol/Eisessig = 8:2:0.01)

C₂₂H₂₆N₄O₃ x HCl (394.48/430.94)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 395

(M-H)⁻ = 393

Analog Beispiel 5 werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(piperidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid

Ausbeute: 98% der Theorie,

R_f-Wert: 0.75 (Reversed Phase RP8; 5%ige Kochsalzlösung/Methanol = 1:4)

C₂₂H₂₆N₄O₃ x HCl (394.49/430.94)

Massenspektrum: M⁺ = 395

(M+Cl)⁻ = 429/431 (Cl)

(M-H)⁻ = 393

(2) 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(2-methyl-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid

Ausbeute: 100% der Theorie,

R_f-Wert: 0.7 (Reversed Phase RP8; 5%ige Kochsalzlösung/Methanol = 1:4)

C₂₂H₂₆N₄O₃ x HCl (394.49/430.94)

Massenspektrum: M⁺ = 395

(M+Cl)⁺ = 429/431 (Cl)

(M-H)⁺ = 393

Beispiel 6

2-(2-Benzoyloxy-5-carbamimidoyl-phenyl)-N-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid

a. N-(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-anilin

1.5 g (7.3 mMol) 3-Methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-anilin, 20 ml (220 mMol) Acrylsäuremethylester, 1 ml (2.2 mMol) Triton B und 60 mg (0.27 mMol) 2,5-Di-tert.butyl-hydrochinon werden 22 Stunden bei 85°C gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch eingedampft, der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Methylenchlorid + 0 bis 5 % Ethanol eluiert wird.

Ausbeute: 1.6 g (76 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.70 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)

b. 2-(2-Benzoyloxy-5-cyano-phenyl)-N-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid

0.8 g (2.88 mMol) N-(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-anilin werden in 50 ml Tetrahydrofuran gelöst und nach Zugabe von 1.1 ml (7.86 mMol) Triethylamin und 0.8 g (2.62 mMol) 2-Benzoyloxy-5-cyano-phenyllessigsäurechlorid 8 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit Wasser verdünnt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und einge-

dampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Methylenchlorid eluiert wird.

Ausbeute: 1.0 g (71 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.72 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)

c. 2-(2-Benzoyloxy-5-carbamimidoyl-phenyl)-N-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 2-(2-Benzoyloxy-5-cyano-phenyl)-N-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 44 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.17 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1)

C₃₃H₃₈N₄O₅ x HCl (570.69/607.16)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 571

Beispiel 7

2-(2-Hydroxy-5-carbamimidoyl-phenyl)-N-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 5h aus 2-(2-Benzoyloxy-5-carbamimidoyl-phenyl)-N-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid und Palladium auf Aktivkohle in Methanol.

Ausbeute: 96 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.45 (Reversed Phase RP 8; Methanol/5%ige Natriumchlorid-Lösung = 6:4)

C₂₆H₃₂N₄O₅ x HCl (480.57/517.04)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 481

Beispiel 8

2-(2-Hydroxy-5-carbamimidoyl-phenyl)-N-(2-carboxy-ethyl)-
N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid-
hydrochlorid

0.3 g (0.58 mMol) 2-(2-Hydroxy-5-carbamimidoyl-phenyl)-
N-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-
carbonyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid werden in einer Mi-
schung von 3.2 ml (3.2 mMol) 1-molarer Lithiumhydroxidlösung,
6.2 ml Wasser und 7.6 ml Tetrahydrofuran 2 Stunden bei Raum-
temperatur gerührt. Nach Zusatz von 74 mg Ammoniumchlorid wird
die Lösung eingedampft. Der Rückstand wird an Reversed Phase
chromatographiert und mit Wasser eluiert.

Ausbeute: 0.2 g (71 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.62 (Reversed Phase RP 8; Methanol/5%ige Natrium-
chlorid-Lösung = 6:4)

C₂₄H₂₈N₄O₅ x HCl (452.52/488.97)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 453

(M-H)⁻ = 451

Analog Beispiel 8 werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 2-(5-Carbamidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-
4-(N-(3-carboxypropionyl)-N-cyclopentyl-amino)-phenyl]-
acetamid-hydrochlorid

Ausbeute: 83% der Theorie,

C₂₅H₃₀N₄O₅ x HCl (466.55/503.01)

R_f-Wert: 0.84 (Reversed Phase RP8; 5%ige Kochsalzlösung/Metha-
nol = 6:4)

(2) 2-(5-Carbamidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-
4-(N-carboxyacetyl-N-cyclopentyl-amino)-phenyl]-acetamid-
hydrochlorid

Beispiel 93-Carbamimidoyl-N-[4-(pyrrolidin-3-yl-oxy)-benzyl]-benzamid-dihydrochlorida. N-tert. Butyloxycarbonyl-3-pyrrolidinol

5.8 g (66.5 mMol) 3-Pyrrolidinol und 6.7 g (67 mMol) Triethylamin werden in 80 ml Methylenchlorid gelöst und tropfenweise mit einer Lösung von 15.3 g (70 mMol) Di-tert. Butyl-dicarbonat in 40 ml Methylenchlorid versetzt. Nach 16 Stunden bei Raumtemperatur wird mit Wasser verrührt, die organische Phase wird getrocknet und eingedampft.

Ausbeute: 12.4 g (100 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.75 (Kieselgel; Essigester/Methanol = 9:1)

b. 4-[(N-tert. Butyloxycarbonyl)-pyrrolidin-3-yl-oxy]-benzonitril

3.8 g (20 mMol) N-tert. Butyloxycarbonyl-3-pyrrolidinol werden in 100 ml Tetrahydrofuran gelöst und nach Zugabe von 2.4 g (20 mMol) 4-Hydroxybenzonitril, 5.7 g (22 mMol) Triphenylphosphin und 3.9 g (22 mMol) Diethylazodicarbonsäurediethylester 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Cyclohexan/Essigester (10:5) eluiert wird.

Ausbeute: 4.5 g (78 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 10:5)

c. 4-[(N-tert. Butyloxycarbonyl)-pyrrolidin-3-yl-oxy]-benzylamin

4.5 g (15.6 mMol) 4-[(N-tert. Butyloxycarbonyl)-pyrrolidin-3-yl-oxy]-benzonitril werden in 100 ml Methanol und 50 ml methanolischem Ammoniak gelöst und nach Zugabe von 1 g Raney-Nickel 2 Stunden bei 50°C mit Wasserstoff hydriert. Anschließend wird vom Katalysator abfiltriert und eingedampft.

Ausbeute: 4.2 g (92 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.08 (Kieselgel; Essigester/Methanol = 4:1)

d. 3-Cyano-N-[4-(N'-tert.butyloxycarbonyl-pyrrolidin-3-yl-oxy)-benzyl]-benzamid

1.1 g (3.8 mMol) 4-[(N-tert.Butyloxycarbonyl)-pyrrolidin-3-yl-oxy]-benzylamin werden in 30 ml Methylenchlorid gelöst und nach Zugabe von 0.9 g (9 mMol) Triethylamin portionsweise mit 1.6 g (3.8 mMol) 3-Cyanobenzoessäurechlorid versetzt. Nach 4 Stunden bei Raumtemperatur wird die Lösung mit Wasser versetzt, die organische Phase wird getrocknet und eingedampft. Ausbeute: 1.5 g (94 % der Theorie),
R_f-Wert: 0.27 (Kieselgel; Methylenchlorid/Essigester = 9:1)

e. 3-Carbamimidoyl-N-[4-(pyrrolidin-3-yl-oxy)-benzyl]-benzamid-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 3-Cyano-N-[4-(N'-tert.butyloxycarbonyl-pyrrolidin-3-yl-oxy)-benzyl]-benzamid und Salzsäure/Ammoniumchlorid in Ethanol.

Ausbeute: 100 % der Theorie,
Schmelzpunkt: ab 180°C (Zersetzung)
C₁₉H₂₂N₄O₂ x 2 HCl (338.41/411.41)
Massenspektrum: (M+H)⁺ = 339

Analog Beispiel 9 werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 3-Carbamimidoyl-N-[4-(cyclopentyloxy)-benzyl]-benzamid-hydrochlorid

Ausbeute: 86 % der Theorie
R_f-Wert: 0.42 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 8:2)
C₂₀H₂₃N₃O₂ x HCl (337.43/373.89)
Massenspektrum: (M+H)⁺ = 338

(2) 3-Carbamimidoyl-N-[4-(benzyloxy)-benzyl]-benzamid-hydrochlorid

Ausbeute: 63 % der Theorie
R_f-Wert: 0.28 (Kieselgel: Methylenchlorid/Ethanol = 17:1)
C₂₂H₂₁N₃O₂ x HCl (359.43/395.89)
Massenspektrum: (M+H)⁺ = 360

(3) 3-Carbamimidoyl-N-[4-(N'-acetyl-pyrrolidin-3-yl-oxy)-benzyl]-benzamid-hydrochlorid

Ausbeute: 100 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.08 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)

C₂₁H₂₄N₄O₃ x HCl (380.45/416.91)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 381

(4) 3-Carbamimidoyl-N-[4-(N'-methyl-pyrrolidin-3-yl-oxy)-benzyl]-benzamid-hydrochlorid

Ausbeute: 29 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.07 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 7:3)

C₂₀H₂₄N₄O₂ x HCl (352.44/388.91)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 353

(5) 3-Carbamimidoyl-N-[4-(N'-(aminomethylcarbonyl)-pyrrolidin-3-yl-oxy)-benzyl]-benzamid-dihydrochlorid

Ausbeute: 82 % der Theorie,

Schmelzpunkt: ab 160°C (Zersetzung)

C₂₁H₂₅N₅O₃ x 2 HCl (395.54/468.46)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 396

(6) 3-Carbamimidoyl-N-[4-(N'-(2-aminoethyl-carbonyl)-pyrrolidin-3-yl-oxy)-benzyl]-benzamid-dihydrochlorid

Ausbeute: 88 % der Theorie,

Schmelzpunkt: ab 165°C (Zersetzung)

C₂₂H₂₇N₅O₃ x 2 HCl (409.48/482.48)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 410

(7) 3-Carbamimidoyl-N-[4-(3-amino-propyloxy)-benzyl]-benzamid-dihydrochlorid

Ausbeute: 82 % der Theorie,

Schmelzpunkt: ab 122°C (Zersetzung)

C₁₈H₂₂N₄O₂ x 2 HCl (326.40/399.4)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 327

(8) 3-Carbamimidoyl-N-[4-(2-dimethylamino-ethyloxy)-benzyl]-benzamid-dihydrochlorid

Ausbeute: 85 % der Theorie,

Schmelzpunkt: ab 65°C (Zersetzung)

$C_{19}H_{24}N_4O_2 \times 2 HCl$ (340.43/413.43)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 341$

(9) 3-Carbamimidoyl-N-[4-(pyridin-4-yl-oxy)-benzyl]-benzamid-hydrochlorid

Ausbeute: 66 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 115°C (Zersetzung)

$C_{20}H_{18}N_4O_2 \times HCl$ (346.39/382.89)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 347$

(10) 3-Carbamimidoyl-N-[4-(piperidin-4-yl-oxy)-benzyl]-benzamid-hydrochlorid

Ausbeute: 62 % der Theorie

Schmelzpunkt: ab 170°C (Zersetzung)

$C_{20}H_{24}N_4O_2 \times HCl$ (352.44/388.89)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 353$

Beispiel 10

3-Carbamimidoyl-N-[4-(1-(1-imino-ethyl)-pyrrolidin-3-yl-oxy)-benzyl]-benzamid-dihydrochlorid

a. 3-Cyano-N-[4-(pyrrolidin-3-yl-oxy)-benzyl]-benzamid

2.4 g (5.7 mmol) 3-Cyano-N-[4-(N-tert.butyloxycarbonyl-pyrrolidin-3-yl-oxy)-benzyl]-benzamid werden in 30 ml Methylenchlorid gelöst und bei 0°C mit 8 ml Trifluoressigsäure versetzt. Nach 1 Stunde bei Raumtemperatur wird das Solvens abdestilliert, der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen, mit Ammoniak alkalisch gestellt und mit Wasser versetzt. Die vereinigte organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft.

Ausbeute: 1.4 g (76 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.29 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 7:3:0.2)

b. 3-Cyano-N-[4-(1-(1-imino-ethyl)-pyrrolidin-3-yl-oxy)-benzyl]-benzamid

0.7 g (2,17 mMol) 3-Cyano-N-[4-(pyrrolidin-3-yl-oxy)-benzyl]-benzamid, 0.4 g (3.2 mMol) Acetimidssäureethylester-hydrochlorid und 1 g (10 mMol) Triethylamin werden in 70 ml Ethanol gelöst und 6 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Das Solvens wird abdestilliert, der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit Natriumcarbonat alkalisch gestellt. Anschließend wird mit Methylenchlorid extrahiert, die vereinten organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird mit Ether verrieben und abgesaugt.

Ausbeute: 0.6 g (76 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.37 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 7:3:0.2)

Schmelzpunkt: ab 80°C (Zersetzung)

c. 3-Carbamimidoyl-N-[4-(1-(1-imino-ethyl)-pyrrolidin-3-yl-oxy)-benzyl]-benzamid-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 3-Cyano-N-[4-(1-(1-imino-ethyl)-pyrrolidin-3-yl-oxy)-benzyl]-benzamid und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 64 % der Theorie,

Schmelzpunkt: ab 100°C (Zersetzung)

C₂₁H₂₅N₅O₂ x 2 HCl (379.46/452.46)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 380

Analog Beispiel 10 wird folgende Verbindung hergestellt:

(1) 3-Carbamimidoyl-N-[4-(1-carbamimidoyl-pyrrolidin-3-yl-oxy)-benzyl]-benzamid-dihydrochlorid

Ausbeute: 88 % der Theorie,

Schmelzpunkt: ab 160°C (Zersetzung)

C₂₀H₂₄N₆O₂ x 2 HCl (380.45/453.38)

Massenspektrum: (M+2H)⁺⁺ = 191

Beispiel 113-Carbamimidoyl-N-[4-(benzoylamino)-benzyl]-benzamid-hydrochlorida. 3-Cyano-N-(4-amino-benzyl)-benzamid

6 g (0.05 Mol) 4-Aminobenzylamin und 10 g (0.1 Mol) Triethylamin werden in 150 ml Methylenchlorid gelöst und bei Raumtemperatur tropfenweise mit einer Lösung von 8.3 g (0.05 Mol) 3-Cyanobenzoylchlorid in 20 ml Methylenchlorid versetzt. Nach einer Stunde werden 150 ml Wasser und 20 ml Methanol zugesetzt. Nach Extraktion werden die vereinigten organischen Extrakte getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Essigester eluiert.
Ausbeute: 4.4 g (35 % der Theorie),
 R_f -Wert: 0.69 (Kieselgel; Essigester)

b. 3-Cyano-N-[4-(benzoylamino)-benzyl]-benzamid

Zu einer Lösung von 1 g (4 mMol) 3-Cyano-N-(4-amino-benzyl)-benzamid und 0.6 g (6 mMol) Triethylamin in 30 ml Methylenchlorid wird bei Raumtemperatur eine Lösung von 0.6 g (4.2 mMol) Benzoylchlorid in 10 ml Methylenchlorid zugetropft. Nach 8 Stunden bei Raumtemperatur wird das auskristallisierte Produkt in Methylenchlorid und Methanol gelöst. Nach Extraktion mit Wasser werden die vereinigten organischen Extrakte getrocknet und eingedampft.
Ausbeute: 1.2 g (84 % der Theorie),
Schmelzpunkt: 210°C

c. 3-Carbamimidoyl-N-[4-(benzoylamino)-benzyl]-benzamid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 3-Cyano-N-[4-(benzoylamino)-benzyl]-benzamid und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.
Ausbeute: 65 % der Theorie,
Schmelzpunkt: 190-215°C

$C_{22}H_{20}N_4O_2 \times HCl$ (372.43/408.93)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 373$

Analog Beispiel 11 werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 3-Carbamimidoyl-N-[4-(phenylsulfonylamino)-benzyl]-benzamid-hydrochlorid

Ausbeute: 80 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 266°C

$C_{21}H_{20}N_4O_3S \times HCl$ (408.48/444.98)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 409$

(2) 3-Carbamimidoyl-N-[4-(benzylamino)-benzyl]-benzamid-hydrochlorid

Ausbeute: 69 % der Theorie,

$C_{22}H_{22}N_4O \times HCl$ (358.44/394.94)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 359$

(3) 3-Carbamimidoyl-N-[4-(N-benzyl-N-ethoxycarbonylmethylamino)-benzyl]-benzamid-hydrochlorid

Ausbeute: 79 % der Theorie,

Schmelzpunkt: ab 100°C

$C_{26}H_{28}N_4O_3 \times HCl$ (444.54/481.04)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 445$

(4) 3-Carbamimidoyl-N-[4-biphenyl-methyl]-benzamid

Ausbeute: 79 % der Theorie,

Schmelzpunkt: ab 160°C (Zersetzung)

$C_{21}H_{19}N_3O$ (329.40)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 330$

(5) 3-Carbamimidoyl-N-[4-(cyclopentylamino)-benzyl]-benzamid-hydrochlorid

Ausbeute: 80 % der Theorie,

Schmelzpunkt: ab 135°C (Zersetzung)

$C_{20}H_{24}N_4O \times HCl$ (336.44/372.94)

Massenspektrum: $M^+ = 336$

Beispiel 123-Carbamimidoyl-N-(4-dimethylaminomethyl-benzyl)-benzamid-dihydrochlorid

a. 4-Cyano-N,N-dimethyl-benzylamin

Zu einer Lösung von 10 g (0.05 Mol) 4-Cyanobenzylbromid in 400 ml Ether wird bei -5°C eine Lösung von 7.3 g (0.16 Mol) Dimethylamin in 100 ml Ether zugetropft. Anschließend wird das Reaktionsgemisch 2 Stunden bei -5°C und 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zusatz von 200 ml Wasser und 200 ml konz. Salzsäure wird die wässrige Lösung abgetrennt, mit Natronlauge alkalisch gestellt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organische Extrakte werden getrocknet und eingedampft.

Ausbeute: 8 g (100 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.58 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)

b. 4-Dimethylaminomethyl-benzylamin

Hergestellt analog Beispiel 9c aus 4-Cyano-N,N-dimethylbenzylamin, methanolischem Ammoniak und Raney-Nickel/Wasserstoff.

Ausbeute: 94 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.13 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)

c. 3-Cyano-N-(4-dimethylaminomethyl-benzyl)-benzamid

Hergestellt analog Beispiel 9d aus 4-Dimethylaminomethylbenzylamin, 3-Cyanobenzoylchlorid und Triethylamin in Methylenchlorid.

Ausbeute: 73 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 100°C

d. 3-Carbamimidoyl-N-(4-dimethylaminomethyl-benzyl)-benzamid-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 3-Cyano-N-(4-dimethylaminomethyl-benzyl)-benzamid und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 100 % der Theorie,

Schmelzpunkt: ab 101°C (Zersetzung)

$C_{18}H_{22}N_4O \times 2 HCl$ (310.40/383.40)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 311$

Analog Beispiel 12 werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 3-Carbamimidoyl-N-[4-(imidazol-1-yl)-methyl-benzyl]-benzamid-hydrochlorid

Ausbeute: 86 % der Theorie,

Schmelzpunkt: ab 152°C (Zersetzung)

$C_{19}H_{19}N_5O \times HCl$ (333.39/369.89)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 334$

(2) 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-methyl)-phenyl]-acetamid-dihydrochlorid

Ausbeute: 60% d. Theorie

Rf-Wert (Reversed Phase RP8; 5% Kochsalzlösung/Methanol =

2:3): 0.7

$C_{21}H_{26}N_4O_2 \times 2 HCl$ (366.47/439.38)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 367$

$(M-H)^- = 365$

(3) 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(imidazol-1-yl-methyl)-phenyl]-acetamid-dihydrochlorid

Ausbeute: 57% d. Theorie

Rf-Wert (Reversed Phase RP8; 5% Kochsalzlösung/Methanol =

2:3): 0.7

$C_{20}H_{21}N_5O_2 \times 2 HCl$ (363.42/436.33)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 364$

$(M-H)^- = 362$

(4) 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(2-methyl-imidazol-1-yl-methyl)-phenyl]-acetamid-dihydrochlorid

Beispiel 13

2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(2-amino-sulfonyl-phenyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid

a. 3-Allyl-4-hydroxy-benzonitril

82.3 g (0.52 Mol) 4-Allyloxy-benzonitril werden unter Stickstoffatmosphäre 2 Stunden auf 200°C erhitzt. Nach Abkühlung wird das Rohprodukt an Kieselgel gereinigt, wobei anfangs mit Petrolether, später mit Petrolether/Essigester (9:1, 8:2, 7:3 und 1:1) eluiert wird. Die einheitlichen Fraktionen werden vereinigt und eingedampft, der Rückstand wird mit Petrolether gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 43 g (52% der Theorie),

R_f-Wert: 0.45 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:1)

C₁₀H₉NO (159.19)

Massenspektrum: (M-H)⁺ = 158

(2M+Na)⁺ = 341

b. 3-Allyl-4-benzyloxy-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 5d aus 3-Allyl-4-hydroxy-benzonitril und Benzylbromid/Kaliumcarbonat in Dimethylformamid.

Ausbeute: 90% der Theorie,

Schmelzpunkt: 59-60°C

R_f-Wert: 0.55 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 4:1)

c. 2-Benzyloxy-5-cyano-phenylessigsäure

30 g (0.12 Mol) 3-Allyl-4-benzyloxy-benzonitril werden in 450 ml Acetonitril gelöst und bei 40°C mit 0.7 g Rutheniumtrichlorid-hydrat und einer Lösung von 179.7 g (0.84 Mol) Natriumperjodat in 1 Liter Wasser versetzt. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch noch weitere 30 Minuten auf 40°C erwärmt und anschließend 3 x mit je 1 Liter Essigester extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Kochsalzlösung

gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wird unter Zusatz von Aktivkohle aus Petrolether/Essigester (7:3) umkristallisiert

Ausbeute: 18.4 g (58% der Theorie),

Schmelzpunkt: 144-145°C

R_f-Wert: 0.2 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:1)

C₁₆H₁₃NO₃ (267.29)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 266

(M+Na)⁺ = 290

d. 2-(5-Cyano-2-benzyloxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(2-tert.butylaminosulfonyl-phenyl)-phenyl]-acetamid

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-Benzyloxy-5-cyano-phenyllessigsäure und 4'-Amino-2'-methyl-biphenyl-2-sulfonsäure-tert.-butylamid/O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluorborat/Triethylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 60% der Theorie,

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

e. 2-(5-Carbamimidoyl-2-benzyloxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(2-aminosulfonyl-phenyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 2-(5-Cyano-2-benzyloxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(2-tert.butylaminosulfonyl-phenyl)-phenyl]-acetamid und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 70% der Theorie,

R_f-Wert: 0.3 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9:1 +

1% Eisessig)

C₂₉H₂₈N₄O₄S x HCl (528.63/565.08)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 527

(M+H)⁺ = 529

f. 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(2-aminosulfonyl-phenyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 5h aus 2-(5-Carbamimidoyl-2-benzyloxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(2-aminosulfonyl-phenyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid und Wasserstoff/Palladium auf Aktivkohle

Ausbeute: 62% der Theorie,

R_f-Wert: 0.45 (Reversed Phase RP8; 5%ige Kochsalzlösung/Methanol = 1:1)

C₂₂H₂₂N₄O₄S x HCl (438.52/474.97)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 439

(M+Cl)⁻ = 473/5 (Cl)

Analog Beispiel 13 werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-(3-methyl-4-phenyl-phenyl)-acetamid-hydrochlorid

Ausbeute: 13% der Theorie,

R_f-Wert: 0.15 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1)

C₂₂H₂₁N₃O₂ x HCl (359.45/395.9)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 360

(M-H)⁻ = 358

(2) 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(2-aminosulfonyl-5-methyl-phenyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid

Ausbeute: 23% d. Theorie

R_f-Wert (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 7:3): 0.3

C₂₃H₂₄N₄O₄S x HCl (452.54/488.99)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 453

(M-H)⁻ = 451

Beispiel 14

2-[5-(N-Benzoyl-carbamimidoyl)-2-hydroxy-phenyl]-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid

a. 2-[5-(N-Benzoyl-carbamimidoyl)-2-benzyloxy-phenyl]-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid

350 mg (0.69 mMol) 2-(5-Carbamimidoyl-2-benzyloxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid werden in 40 ml Methylenchlorid suspendiert und mit 1.0 ml Triethylamin und 300 mg (1.3 mMol) 4-Nitrophenylbenzoat versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von 100 ml Kochsalzlösung wird die wässrige Phase 3 x mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel gereinigt, wobei anfangs mit Methylenchlorid, später mit Methylenchlorid/Ethanol (50:1 und 19:1) eluiert wird. Die

einheitlichen Fraktionen werden vereinigt, eingeeengt und mit Petrolether/Ether (1:1) verrührt. Der gebildete Feststoff wird abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 280 mg (71% der Theorie),

R_f -Wert: 0.2 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:1)

$C_{35}H_{34}N_4O_4$ (574.69)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 573$

$(M+H)^+ = 575$

b. 2-[5-(N-Benzoyl-carbamimidoyl)-2-hydroxy-phenyl]-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid

Hergestellt analog Beispiel 5h aus 2-[5-(N-Benzoyl-carbamimidoyl)-2-benzyloxy-phenyl]-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid und Wasserstoff/Palladium auf Aktivkohle.

Ausbeute: 31% der Theorie,

R_f -Wert: 0.3 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

$C_{28}H_{28}N_4O_4$ (484.56)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 485$

$(M+Na)^+ = 507$

Analog Beispiel 14 werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 2-[5-(N-n-Hexyloxy-carbonyl-carbamimidoyl)-2-hydroxy-phenyl]-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid

Ausbeute: 17% der Theorie,

R_f -Wert: 0.3 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1)

$C_{28}H_{36}N_4O_5$ (508.62)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 509$

$(M-H)^- = 507$

(2) 2-[5-(N-Benzoyl-carbamimidoyl)-2-methoxy-phenyl]-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid

Ausbeute: 40% der Theorie,

R_f -Wert: 0.3 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

$C_{29}H_{30}N_4O_4$ (498.59)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 499$

$(M-H)^- = 497$

(3) 2-[5-(N-n-Hexyloxycarbonyl-carbamimidoyl)-2-methoxy-phenyl]-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid
Ausbeute: 35% der Theorie,

R_f -Wert: 0.25 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

$C_{29}H_{28}N_4O_5$ (522.65)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 523$

$(M-H)^- = 521$

$(M+Na)^+ = 545$

(4) 2-[5-(N-Ethyloxycarbonyl-carbamimidoyl)-2-methoxy-phenyl]-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid

Ausbeute: 32% der Theorie,

R_f -Wert: 0.45 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)

$C_{25}H_{30}N_4O_5$ (466.54)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 467$

$(M-H)^- = 465$

$(M+Na)^+ = 489$

Beispiel 15

2-[5-(N-Hydroxy-carbamimidoyl)-2-hydroxy-phenyl]-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid-acetat

a. 2-[5-(N-Hydroxy-carbamimidoyl)-2-benzyloxy-phenyl]-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid-acetat

1.1 g (2.5 mMol) 2-(5-Cyano-2-benzyloxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid werden in 100 ml Methanol gelöst und mit einer Lösung von 300 mg (5 mMol) Hydroxylamin-hydrochlorid in 2.0 ml Wasser versetzt. Nach Zugabe von 800 mg (2.5 mMol) Cäsiumcarbonat und 300 mg (3.0 mMol) Natriumcarbonat wird das Reaktionsgemisch 6 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung und Zusatz von 0.5 l Eiswasser wird das gebildete Rohprodukt abgesaugt und an Kieselgel gereinigt, wobei anfangs mit Methylenchlorid und Methylen-

chlorid/Ethanol (19:1), später mit Methylenchlorid/Ethanol (9:1 + 1% Eisessig und 4:1 + 1% Eisessig) eluiert wird. Die einheitlichen Fraktionen werden vereinigt und eingengt.

Ausbeute: 620 mg (51% der Theorie),

R_f -Wert: 0.3 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9:1): 0.3

$C_{28}H_{30}N_4O_4$ (486.58)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 485$

$(M+H)^+ = 487$

$(M+Na)^+ = 509$

b. 2-[5-(N-Hydroxy-carbamimidoyl)-2-hydroxy-phenyl]-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid-acetat

Hergestellt analog Beispiel 5h aus 2-[5-(N-Hydroxy-carbamimidoyl)-2-benzyloxy-phenyl]-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid-acetat und Wasserstoff/Palladium auf Aktivkohle.

Ausbeute: 50% der Theorie,

R_f -Wert: 0.25 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1

+ 1% Eisessig)

$C_{21}H_{24}N_4O_4 \times CH_3COOH$ (396.45/456.5)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 397$

$(M-H)^- = 395$

Analog Beispiel 15 wird folgende Verbindung hergestellt:

(1) 2-[5-(N-Hydroxy-carbamimidoyl)-2-methoxy-phenyl]-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid-acetat

Ausbeute: 7% der Theorie,

R_f -Wert: 0.28 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1

+ 1% Eisessig)

$C_{22}H_{26}N_4O_4 \times CH_3COOH$ (410.48/470.52)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 411$

$(M-H)^- = 409$

$(M+Na)^+ = 433$

Beispiel 16

Trockenampulle mit 75 mg Wirkstoff pro 10 ml

Zusammensetzung:

Wirkstoff	75,0 mg
Mannitol	50,0 mg
Wasser für Injektionszwecke	ad 10,0 ml

Herstellung:

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet. Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

Beispiel 17Trockenampulle mit 35 mg Wirkstoff pro 2 ml

Zusammensetzung:

Wirkstoff	35,0 mg
Mannitol	100,0 mg
Wasser für Injektionszwecke	ad 2,0 ml

Herstellung:

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet.

Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

Beispiel 18Tablette mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	50,0 mg
---------------	---------

- 59 -

(2) Milchzucker	98,0 mg
(3) Maisstärke	50,0 mg
(4) Polyvinylpyrrolidon	15,0 mg
(5) Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
	215,0 mg

Herstellung:

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zuge-mischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe.

Durchmesser der Tabletten: 9 mm.

Beispiel 19Tablette mit 350 mg Wirkstoff**Zusammensetzung:**

(1) Wirkstoff	350,0 mg
(2) Milchzucker	136,0 mg
(3) Maisstärke	80,0 mg
(4) Polyvinylpyrrolidon	30,0 mg
(5) Magnesiumstearat	<u>4,0 mg</u>
	600,0 mg

Herstellung:

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zuge-mischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe.

Durchmesser der Tabletten: 12 mm.

Beispiel 20Kapseln mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	50,0 mg
(2) Maisstärke getrocknet	58,0 mg

- 61 -

(3) Milchzucker pulverisiert	50,0 mg
(4) Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
	160,0 mg

Herstellung:

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 3 abgefüllt.

Beispiel 21Kapseln mit 350 mg Wirkstoff**Zusammensetzung:**

(1) Wirkstoff	350,0 mg
(2) Maisstärke getrocknet	46,0 mg
(3) Milchzucker pulverisiert	30,0 mg
(4) Magnesiumstearat	<u>4,0 mg</u>
	430,0 mg

Herstellung:

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 0 abgefüllt.

Beispiel 22Suppositorien mit 100 mg Wirkstoff**1 Zäpfchen enthält:**

Wirkstoff	100,0 mg
Polyethylenglykol (M.G. 1500)	600,0 mg

- 62 -

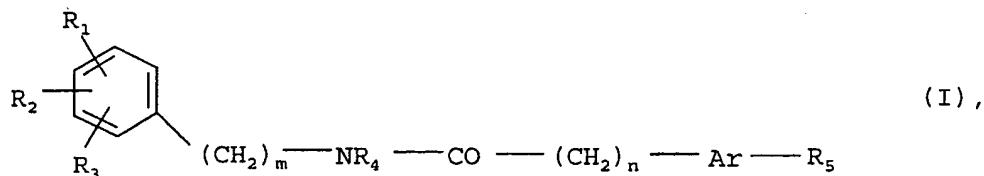
Polyethylenglykol (M.G. 6000)	460,0 mg
Polyethylensorbitanmonostearat	<u>840,0 mg</u>
	2 000,0 mg

Herstellung:

Das Polyethylenglykol wird zusammen mit Polyethylensorbitanmonostearat geschmolzen. Bei 40°C wird die gemahlene Wirksubstanz in der Schmelze homogen dispergiert. Es wird auf 38°C abgekühlt und in schwach vorgekühlte Suppositorienformen ausgegossen.

Patentansprüche

1. Carbonsäureamide der allgemeinen Formel



in der

einer der Reste m oder n die Zahl 0 und
der andere Reste m oder n die Zahl 1,

Ar eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom,
durch eine Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-,
Phenyl-C₁₋₃-alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Al-
kyl)-aminogruppe substituierte Phenylen- oder Naphthylengrup-
pe, wobei die Phenylengruppe durch ein weiteres Fluor-, Chlor-
oder Bromatom oder durch eine weitere C₁₋₃-Alkylgruppe substi-
tuiert sein kann,

eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch eine C₁₋₃-Alkyl-
gruppe substituierte Thienylen-, Thiazolylen-, Pyridinylen-,
Pyrimidinylen-, Pyrazinylen- oder Pyridazinylengruppe,

R₁ eine gegebenenfalls durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-
(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, Phenyl-, Naphthyl-, Heteroaryl- oder 4- bis
7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituierte C₁₋₃-Alkyl-
gruppe,

eine C₃₋₇-Cycloalkylgruppe, die in 1-Stellung durch eine 5- bis
7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonylgruppe substituiert ist,

eine Amino-, C₁₋₅-Alkylamino-, C₅₋₇-Cycloalkylamino- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylaminogruppe, die jeweils am Aminstickstoffatom durch eine Benzoyl- oder Phenylsulfonylgruppe oder durch eine gegebenenfalls im C₁₋₃-Alkylteil durch eine Carboxygruppe substituierte C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkylcarbonylgruppe substituiert sein kann,

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte 4-bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonyl- oder Cycloalkylen-imosulfonylgruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte Aminosulfonylgruppe,

eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, Aminosulfonyl-, C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituierte Phenylgruppe, die zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert sein kann,

eine C₁₋₃-Alkoxy-, Phenyl-C₁₋₃-alkoxy-, Heteroaryloxy- oder Heteroaryloxy-C₁₋₃-alkoxygruppe, in der der Alkoxyteil jeweils in 2- oder 3-Stellung auch durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann,

eine C₃₋₇-Cycloalkoxygruppe, wobei die Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung in einer C₅₋₇-Cycloalkoxygruppe durch eine -NH-Gruppe ersetzt sein kann, wobei die -NH-Gruppe

durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die in 2- oder 3-Stellung durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, durch eine C₁₋₃-Alkylcarbonyl-, Arylcarbonyl- oder Arylsulfonylgruppe oder

durch Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl- oder Di-
(C_{1-3} -Alkyl)-aminocarbonylgruppe, in denen jeweils das
Sauerstoffatom der Carbonylgruppe durch eine Iminogruppe
ersetzt ist, substituiert sein kann,

R_2 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine
 C_{1-3} -Alkyl-, Hydroxy- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe,

R_3 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe,

R_4 ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine
Carboxygruppe substituierte C_{1-3} -Alkylgruppe und

R_5 eine Cyanogruppe oder eine gegebenenfalls durch eine oder
zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituierte Amidinogruppe bedeuten,
wobei

unter den vorstehend erwähnten Heteroarylgruppen eine gegebe-
nenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte 5-gliedrige
Heteroarylgruppe, die im heteroaromatischen Teil

eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituier-
te Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituier-
te Iminogruppe und ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stick-
stoffatom,

eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituier-
te Iminogruppe und zwei Stickstoffatome oder

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome
enthält,

oder eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substi-
tuierte 6-gliedrige Heteroarylggruppe, die im heteroaroma-
tischen Teil

ein oder zwei Stickstoffatome enthält,
zu verstehen ist,
die bei der Definition der vorstehend erwähnten Resten erwähnten Carboxygruppen durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe oder durch eine unter physiologischen Bedingungen negativ geladene Gruppe ersetzt sein und
die bei der Definition der vorstehend erwähnten Resten erwähnten Amino- und Iminogruppen durch einen in vivo abspaltbaren Rest substituiert sein können,
deren Isomere und deren Salze.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

einer der Reste m oder n die Zahl 0 und
der andere Reste m oder n die Zahl 1,

Ar eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Hydroxy-, Methoxy- oder Benzyloxygruppe substituierte Phenylengruppe, welche durch eine weitere Methylgruppe substituiert sein kann,

R₁ eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, Aminosulfonyl-, C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituierte Phenylgruppe, die zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert sein kann,

eine durch eine Dimethylamino-, Pyrrolidino- oder Imidazolylgruppe substituierte Methylgruppe, wobei der Imidazolylteil durch eine Methylgruppe substituiert sein kann,

eine Amino-, C_{1-5} -Alkylamino-, Cyclopentylamino- oder Benzylaminogruppe, die am Aminstickstoffatom durch eine Carboxy- C_{1-2} -alkyl-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-2} -alkyl-, Carboxy- C_{1-2} -alkyl-carbonyl- oder C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-2} -alkylcarbonylgruppe substituiert sein kann,

eine Benzoylamino- oder Phenylsulfonylaminogruppe,

eine Cyclopropylgruppe, die in 1-Stellung durch eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonylgruppe substituiert ist,

eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Pyrrolidinocarbonyl-, Piperidinocarbonyl-, Pyrrolidinosulfonyl- oder Piperidinosulfonylgruppe,

eine C_{1-3} -Alkoxygruppe, in der der Alkoxyteil jeweils in 2- oder 3-Stellung durch eine Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann,

eine Phenyl- C_{1-3} -alkoxy- oder Pyridinyloxygruppe,

eine C_{5-7} -Cycloalkoxygruppe, in der die Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung durch eine -NH-Gruppe ersetzt sein kann, wobei die -NH-Gruppe

durch eine C_{1-3} -Alkyl- oder C_{2-3} -Alkanoylgruppe,

durch eine C_{2-3} -Alkanoyl- oder Aminocarbonylgruppe, in der jeweils das Sauerstoffatom der Carbonylgruppe durch eine Iminogruppe ersetzt ist, substituiert sein kann,

R_2 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Methyl-, Hydroxy- oder Methoxygruppe,

R_3 ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,

R₄ ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe substituierte Methyl- oder Ethylgruppe und

R₅ eine Cyanogruppe oder eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₆-Alkoxy-carbonyl- oder Benzoylgruppe substituierte Amidinogruppe bedeuten,

deren Isomere und deren Salze.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

einer der Reste m oder n die Zahl 0 und
der andere Reste m oder n die Zahl 1,

Ar eine gegebenenfalls durch eine Methyl-, Hydroxy-, Methoxy- oder Benzyloxygruppe substituierte Phenylengruppe,

R₁ eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, Aminosulfonyl-, C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituierte Phenylgruppe, die zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert sein kann,

eine Cyclopropylgruppe, die in 1-Stellung durch eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonylgruppe substituiert ist, oder eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonylgruppe,

eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Pyrrolidinocarbonyl-, Piperidinocarbonyl- oder Pyrrolidin-sulfonylgruppe,

R₂ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine Methylgruppe,

R₃ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,

R₄ ein Wasserstoffatom oder eine durch eine Carboxy-, Methoxycarbonyl- oder Ethoxycarbonylgruppe substituierte Methyl- oder Ethylgruppe und

R₅ eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₆-Alkoxycarbonyl- oder Benzoylgruppe substituierte Amidinogruppe bedeuten,

deren Isomere und deren Salze.

4. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

(a) 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid,

(b) 2-(2-Benzyloxy-5-carbamimidoyl-phenyl)-N-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid,

(c) 2-(2-Hydroxy-5-carbamimidoyl-phenyl)-N-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid,

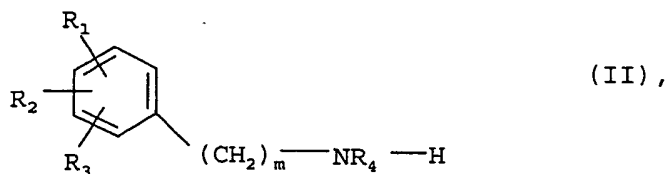
(d) 2-(2-Hydroxy-5-carbamimidoyl-phenyl)-N-(2-carboxy-ethyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid,

(e) 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(piperidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid und

(f) 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(2-aminosulfonyl-phenyl)-phenyl]-acetamid,

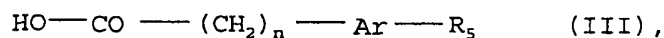
in denen die Amidinogruppe zusätzlich durch eine C₁₋₆-Alkoxycarbonyl- oder Benzoylgruppe substituiert sein kann, und deren Salze.

5. 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid und dessen Salze.
6. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, in denen R_5 eine der in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Amidinogruppen darstellt.
7. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, in denen R_5 eine der in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Amidinogruppen darstellt, oder ein Salz gemäß Anspruch 6 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.
8. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, in denen R_5 eine der in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Amidinogruppen darstellt, oder ein Salz gemäß Anspruch 6 zur Herstellung eines Arzneimittels mit einer anti-thrombotischen Wirkung.
9. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, in denen R_5 eine der in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Amidinogruppen darstellt, oder ein Salz gemäß Anspruch 6 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.
10. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß
- a) eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

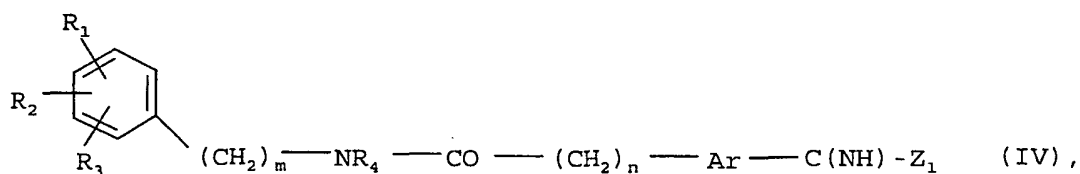
R_1 bis R_4 und m wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind, mit einer Carbonsäure der allgemeinen Formel



in der

Ar , R_5 und n wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind, oder mit deren reaktionsfähigen Derivaten acyliert wird, oder

b) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_5 eine Amidinogruppe, die durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituiert sein kann, eine gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildete Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_1 bis R_4 , Ar und n wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind und

Z_1 eine Alkoxy-, Aralkoxy-, Alkylthio- oder Aralkylthiogruppe darstellt, mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der

R_6 und R_7 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe bedeuten, oder mit dessen Salzen umgesetzt wird und

gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Iminogruppe enthält, mittels einem entsprechenden Acylderivat in eine entsprechende Acylverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine veresterte Carboxygruppe enthält, mittels Hydrolyse in eine entsprechende Carbonsäure der allgemeinen Formel I übergeführt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxygruppe enthält, mittels Veresterung in einen entsprechenden Ester übergeführt wird und/oder

ein während den Umsetzungen zum Schutze von reaktiven Gruppen verwendeter Schutzrest abgespalten wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit einer anorganischen oder organischen Säure oder Base, übergeführt wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 00/07457

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C257/18 C07D295/18 C07D207/12 A61K31/40 A61K31/4164
A61P7/02 C07D295/12 C07C311/21 C07C311/46 C07D233/54

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JUN SAKAGUCHI ET AL.: "Synthesis, Gastrointestinal Prokinetic Activity and Structure-Activity Relationships of Novel N-''2-(Dialkylamino)ethoxy!benzyl!-benzamide Derivatives" CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, vol. 40, no. 1, 1992, pages 202-211, XP002152593 TOKYO JP page 204, table I, compounds II-23 and II-24; page 208, table V, compounds II-23 and II-24 --- -/--	1, 2, 10

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 November 2000

Date of mailing of the international search report

01/12/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Zervas, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Application No

PCT/EP 00/07457

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	L. SIMON ET AL.: "Darstellung von substituierten Isochinolinderivaten" PHARMAZIE., vol. 29, no. 5, 1974, pages 313-314, XP002152594 BERLIN DD page 314, column 1, line 10 - line 20	1,2,10
A	D. LABES ET AL.: "Free-Wilson-Analyse der Hemmwirkung von 4-substituierten Benzamidinen gegenüber Thrombin, Plasmin und Trypsin" PHARMAZIE., vol. 34, no. 9, 1979, pages 554-555, XP002152595 BERLIN DD the whole document	1,6-9
A	US 5 726 159 A (ELI LILLY) 10 March 1998 (1998-03-10) claims; examples	1,6-9
A	GB 2 007 663 A (VEB ARZNEIMITTELWERK DRESDEN) 23 May 1979 (1979-05-23) claims; examples	1,6-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/07457

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5726159 A	10-03-1998	AU 684918 B	08-01-1998
		AU 1975295 A	18-09-1995
		BR 9506979 A	18-11-1997
		CA 2183464 A	09-08-1995
		CN 1147205 A	09-04-1997
		CZ 9602584 A	11-06-1997
		EP 0672658 A	20-09-1995
		FI 963451 A	03-09-1996
		HU 76330 A	28-08-1997
		JP 9509937 T	07-10-1997
		NO 963684 A	28-10-1996
		NZ 282588 A	19-12-1997
		PL 320637 A	13-10-1997
		WO 9523609 A	08-09-1995
		US 5705487 A	06-01-1998
		US 5707966 A	13-01-1998
		US 5914319 A	22-06-1999
		US 5710130 A	20-01-1998
GB 2007663 A	23-05-1979	DD 142804 A	16-07-1980
		DE 2845941 A	10-05-1979
		FR 2407915 A	01-06-1979
		JP 54106448 A	21-08-1979
		SE 7811454 A	08-05-1979

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 00/07457

A. KLASSTIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07C257/18 C07D295/18 C07D207/12 A61K31/40 A61K31/4164
A61P7/02 C07D295/12 C07C311/21 C07C311/46 C07D233/54

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07C C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	JUN SAKAGUCHI ET AL.: "Synthesis, Gastrointestinal Prokinetic Activity and Structure-Activity Relationships of Novel N-'2-(Dialkylamino)ethoxybenzyl'-benzamide Derivatives" CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, Bd. 40, Nr. 1, 1992, Seiten 202-211, XP002152593 TOKYO JP page 204, table I, compounds II-23 and II-24; page 208, table V, compounds II-23 and II-24 --- -/--	1,2,10



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

'A' Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

'E' älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

'L' Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

'O' Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

'P' Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

'T' Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

'X' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

'Y' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

'&' Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

10. November 2000

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

01/12/2000

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Zervas, B

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/07457

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	L. SIMON ET AL.: "Darstellung von substituierten Isochinolinderivaten" PHARMAZIE., Bd. 29, Nr. 5, 1974, Seiten 313-314, XP002152594 BERLIN DD Seite 314, Spalte 1, Zeile 10 - Zeile 20 ----	1,2,10
A	D. LABES ET AL.: "Free-Wilson-Analyse der Hemmwirkung von 4-substituierten Benzamidinen gegenüber Thrombin, Plasmin und Trypsin" PHARMAZIE., Bd. 34, Nr. 9, 1979, Seiten 554-555, XP002152595 BERLIN DD das ganze Dokument ----	1,6-9
A	US 5 726 159 A (ELI LILLY) 10. März 1998 (1998-03-10) Ansprüche; Beispiele ----	1,6-9
A	GB 2 007 663 A (VEB ARZNEIMITTELWERK DRESDEN) 23. Mai 1979 (1979-05-23) Ansprüche; Beispiele -----	1,6-9

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/07457

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5726159 A	10-03-1998	AU 684918 B	08-01-1998
		AU 1975295 A	18-09-1995
		BR 9506979 A	18-11-1997
		CA 2183464 A	09-08-1995
		CN 1147205 A	09-04-1997
		CZ 9602584 A	11-06-1997
		EP 0672658 A	20-09-1995
		FI 963451 A	03-09-1996
		HU 76330 A	28-08-1997
		JP 9509937 T	07-10-1997
		NO 963684 A	28-10-1996
		NZ 282588 A	19-12-1997
		PL 320637 A	13-10-1997
		WO 9523609 A	08-09-1995
		US 5705487 A	06-01-1998
		US 5707966 A	13-01-1998
		US 5914319 A	22-06-1999
		US 5710130 A	20-01-1998
GB 2007663 A	23-05-1979	DD 142804 A	16-07-1980
		DE 2845941 A	10-05-1979
		FR 2407915 A	01-06-1979
		JP 54106448 A	21-08-1979
		SE 7811454 A	08-05-1979